КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ УЗБЕКИСТАНА

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ



Под редакцией
профессора
С.И. Исмаилова

O'ZBEKISTON ENDOKRINOLOGIK VA DIABETIK ASSOTSIATSIYASI
O'EDA

ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ УЗБЕКИСТАНА

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Под редакцией профессора Исмаилова С.И.

ТАШКЕНТ 2018

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Коллектив авторов:

Исмаилов Саидиганиходжа Ибрагимович,
д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ТашПМИ

Акбаров Зоир Собирович,
д.м.н., профессор, руководитель научного отдела диабетологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Нугманова Лариса Бахрамовна,
д.м.н., профессор, руководитель научного отдела тиреоидной патологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Рахимова Гульнара Нишановна,
д.м.н., руководитель научного отдела детской эндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз, заведующая кафедрой эндокринологии ТашИУВ

Халимова Замира Юсуповна,
д.м.н., руководитель научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз, профессор кафедры эндокринологии ТашПМИ

Файзуллаев Ровшан Бахадирович,
д.м.н., заместитель директора по науке РСНПМЦЭ МЗ РУз

Урманова Юлдуз Махкамовна,
д.м.н., профессор кафедры эндокринологии ТашПМИ, ведущий научный сотрудник научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Хайдарова Феруза Алимовна,
д.м.н., главный врач клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Алимова Насиба Усмановна,
главный педиатр-эндокринолог МЗ РУз, м.н.с. научного отдела детской эндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Аббосхужаева Лола Сайдиганиходжаевна,
м.н.с. научного отдела эндокринной хирургии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Абдурахманова Алла Мухамедовна,
к.б.н., заведующая радиоиммунной лабораторией клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Азимова Шахнозахон Шарафутдиновна,
заведующая отделением детской эндокринологии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Акбутаев Алишер Милтикбаевич,
Врач отделения нейрохирургии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Алиева Анна Валерьевна,
врач отделения реанимации и интенсивной терапии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Алиева Динара Абраровна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Алимухамедова Гулрух Айбековна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Алиханова Нодира Миршавкатовна, ученый секретарь РСНПМЦЭ МЗ РУз

Атаджанова Муборак Машариповна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела тиреоидной патологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Ахмедова Шахноза Улугбековна,
к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ТашПМИ

Гилязетдинов Камил Наильевич,
м.н.с. научного отдела детской эндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Давлетьяров Дилшод Гайратович,
врач отделения нуклеарной медицины клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Зуфарова Дильдар Саатовна,
врач отделения детской эндокринологии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Камалов Тельман Туляганович,
к.м.н., заведующий отделением гнойных осложнений сахарного диабета клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Каримова Мунира Максудовна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Музафарова Салима Асхатовна,
к.м.н., врач-гинеколог консультативной поликлиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Муратова Шахло Тохиржановна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела тиреоидной патологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Наримова Гулчехра Джуманиязовна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Нигматова Севара Сирожиддиновна,
Заведующая приемным покоем клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Носирходжаев Яхъё Бахадирович,
к.м.н., заведующий отделением нуклеарной медицины клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Рахимджанова Мияссар Тухтаевна,
к.м.н., м.н.с. научного отдела диабетологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Рахманкулов Камиль Худойкулович,
заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Рашитов Мурод Мухамеджанович,
к.м.н., м.н.с. научного отдела эндокринной хирургии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Садикова Акида Саттаровна,
м.н.с. научного отдела диабетологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Сафарова Шохсанам Машариповна,
м.н.с. научного отдела нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Сулейманова Феруза Нажмитдиновна,
педиатр-эндокринолог консультативной поликлиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Султанова Шахерезада Талаббековна,
врач отделения детской эндокринологии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Тахирова Феруза Абраровна,
м.н.с. научного отдела диабетологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Узбеков Камиль Кашафович,
к.м.н., заведующий отделением репродуктивной эндокринологии клиники РСНПМЦЭ МЗ РУз

Холикова Адлия Омонуллаевна,
к.м.н., заведующая отделением нейроэндокринологии РСНПМЦЭ МЗ РУз

Ходжаева Нодира Вахидовна,
зав. отд. реабилитации эндокринных заболеваний програмным снижением веса

Азимов Шухрат Суннатуллаевич,
зав. отд. имодиализа

Джураева Азиза Шахзодеевна,
к.м.н. ассистент кафедры эндокринологии ТашИУВ

Подписано в печать 2 января 2018 г. Формат 70×100 1/16. Печать офсетная.
Гарнитура «Arial». Кегль 10. Условно печатный лист 61,5.
Тираж 500 экз. Заказ №1.

Отпечатано в ООО «NISO POLIGRAF».
Ташкентский вилоят, Урта Чирчикский туман,
ССГ «Ок-Ота», махалля Машъал, улица Марказ, дом 1.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ 7

Глава 1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА 9

Глава 2. РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ 50

Глава 3. ПРИНЦИПЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ 62

Глава 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 81

4.1 Анатомия и физиология гипоталамо-гипофизарной системы 81
4.2 Аденомы гипофиза 92
4.3. Болезнь Кушинга 102
4.4. Эктопический синдром Кушинга 114
4.5. Синдром Нельсона 119
4.6. Акромегалия 122
4.7. Пролактиномы 140
4.8. Неактивные аденомы гипофиза 153
4.9. Гипопитуитаризм 163
4.10. Дефицит гормона роста у взрослых 170
4.11. Синдром «пустого» турецкого седла 179
4.12. Дисфункция гипоталамуса 185
4.13. Пубертатно-юношеский диспитуитаризм или гипоталамический синдром периода полового созревания 191
4.14. Несахарный диабет 198
4.15. Ожирение 210
4.16. Феохромоцитома 219
4.17. Гиперальдостеронизм 226
4.18. Первичная недостаточность коры надпочечников 237
4.19. Основы хирургии гипофиза 245

Глава 5. ТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ 267

5.1. Анатомия и физиология щитовидной железы 267
5.2. Диагностика заболеваний щитовидной железы 272
5.3. Йододефицитные заболевания 275
5.4. Диффузный эутиреоидный зоб 281
5.5. Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса) 282
5.6. Диффузный токсический зоб у беременных и состояние здоровья их новорожденных 288
5.7. Особенности ведения детей и подростков с ДТЗ 300
5.8. Радиойодтерапия при синдроме тиреотоксикоза 309
5.9. Хирургическое лечение при ДТЗ 311
5.10. Эндокринная офтальмопатия 314

5.11. Тиреотоксический криз 322
5.12. Аутоиммунный тиреоидит 326
5.13. Аутоиммунный тиреоидит у беременных и состояние здоровья их новорожденных 333
5.14. Синдром гипотиреоза 338
5.15. Врожденный гипотиреоз 348
5.16. Подострый тиреоидит 349
5.17. Узловой/Многоузловой зоб 356
5.18. Рак щитовидной железы 381
5.19. Аберрантный зоб (Зоб корня языка) 395

Глава 6. ПАТОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ 402

6.1. Глоссарий 402
6.2. Физиология репродуктивной системы женщины 405
6.3. Гиперандрогенемия 413
6.4. Синдром поликистозных яичников 422
6.5. Предменструальный синдром 432
6.6. Синдром преждевременной недостаточности яичников 436
6.7. Менопауза и менопаузальный переход 443

Глава 7. ПАТОЛОГИЯ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ 457

7.1. Репродуктивная физиология мужчины. Ось гипоталамус-гипофиз-яички 457
7.2. Мужской гипогонадизм 467
7.3. Возрастной андрогенодефицит 498
7.4. Мужское бесплодие 506
7.5. Сексуальная дисфункция. нарушения транспорта спермы 512
7.6. Крипторхизм 516
7.7. Гинекомастия 525
7.8. Эректильная дисфункция, импотенция 533

Глава 8. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ 545

8.1. Гиперпаратиреоз 545
8.2. Нарушения обмена кальция у детей 557
8.3. Гипокальциемия 566
8.4. Гиперкальциемия 574
8.5. Поражение костей, вызванное системными нарушениями обмена кальция и фосфора 578
8.6. Остеопороз 588

ГЛАВА 9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 613

9.1. Анатомия и физиология поджелудочной железы 613
9.2. Определение сахарного диабета 623
9.3. Эпидемиология 623
9.4. Классификация сахарного диабета 624
9.5. Диагностика гипергликемических состояний 627
9.6. Понятие компенсации 629
9.7. Сахарный диабет типа 1 631
9.8. Сахарный диабет типа 2 644

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

9.9. Осложнения инсулинотерапии 668
9.10. Обучение больных сахарным диабетом 671
9.11. Сахарный диабет и беременность 675
9.12. Острые осложнения СД 685
9.13. Поздние осложнения СД 706

Глава 10. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ 793

Глава 11. ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ 827
11.1. Физиологические процессы регуляции роста 827
11.2. Синдром низкорослости 830
11.3. Врожденный гипотиреоз 845
11.4. Врождённая дисфункция коры надпочечников 856
11.5. Нормальное половое развитие 874
11.6. Преждевременное половое развитие 881
11.7. Задержка полового развития 899
11.8. Врожденные нарушения половой дифференцировки 907
11.9. Сахарный диабет 1 типа у детей и подростков 946
11.10. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков 953
11.11. Ожирение 959
11.12. Метаболический синдром 965

Глава 12. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ 977
12.1. Анестезия при патологии щитовидной железы и паращитовидных желез 977
12.2. Анестезия при операциях на надпочечниках 979
12.3. Анестезия у больных сахарным диабетом, а также при синдроме диабетической стопы 982
12.4. Анестезия при аденоме гипофиза 983

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эндокринология (от греч.endon – внутри, krino – отделять, logos – учение) – наука, изучающая развитие, строение и функции желез внутренней секреции, а также биосинтез, механизм действия и обмен гормонов в организме, секрецию этих гормонов в норме и при нарушении функции эндокринных желез, а также возникающие при этом эндокринные заболевания. Таким образом, эндокринология является комплексной наукой, включающей морфологию, физиологию и патофизиологию, химию, биохимию, иммунохимию гормонов, генетику и иммуногенетику, молекулярную биологию, получение гормонов и их аналогов и применение их не только при эндокринных, но и при других заболеваниях. В настоящее время практически нет клинических дисциплин, которые не использовали бы прямо или косвенно данные, полученные в области эндокринологии.

Железы внутренней секреции продуцируют и выделяют в кровь гормоны (от греч. harmao – привожу в движение), которые влияют на обмен веществ, изменяя функцию всего организма или отдельных органов и систем. Если сердечно-сосудистая, дыхательная, выделительная и другие системы организма обеспечивают определенные, строго специализированные специфические функции, то основная задача эндокринной системы заключается в координации деятельности органов и перечисленных систем. Эту функцию эндокринная система выполняет в тесном взаимодействии с центральной нервной системой (ЦНС) и иммунной системой, поэтому правильнее говорить о нейро-эндокринно-иммунной регуляции, о нейроэндокринноиммунной системе в организме.

Эндокринология давно выделилась в самостоятельную медицинскую дисциплину, а накопленный объем знаний о железах внутренней секреции и заболеваниях, являющихся результатом нарушения функции периферических эндокринных желез вследствие первичной их патологии или нарушения контроля нормального их функционирования со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, диктовал необходимость преподавания этой дисциплины в медицинском институте с последующей подготовкой специалиста эндокринолога в интернатуре, ординатуре и магистратуре.

Высокие темпы развития эндокринологии и огромное количество новой информации диктуют настоятельную необходимость серьезной аналитической работы, которую должны проводить специалисты. Итогом этой деятельности становятся руководства, суммирующие основные достижения доказательной медицины в области скрининга, профилактики, диагностики и лечения самых различных заболеваний. Настоящее, первое, руководство по эндокринологии создавалось как современное издание, объединяющее опыт международных научных школ эндокринологии, а также Республики Узбекистан и представляет собой фундаментальный труд, отражающий современный уровень развития клинической эндокринологии. В работе над клиническим руководством принимали активное участие известные специалисты, имеющие большой опыт клинической и научно-исследовательской работы. Работа над изданием проводилась при активном

участии сотрудников Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУз, сотрудников кафедры Эндокринологии с детской эндокринологией Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, а также сотрудников кафедры Эндокринологии Ташкентского Института Усовершенствования врачей. Благодаря объединению в авторский коллектив большого числа ученых и практиков, удалось создать руководство, отражающее согласованную позицию по широкому спектру вопросов отечественной эндокринологии. В данное издание включены необходимые практическому врачу сведения и современные рекомендации по тиреоидной патологии, сахарному диабету, нейроэндокринологии и нейрохирургии, репродуктивной эндокринологии, неотложным состояниям по эндокринологии. Мы надеемся, что информация, изложенная в руководстве, послужит стандартом оказания эндокринологической помощи в Узбекистане. Руководство окажет помощь в повседневной практической деятельности эндокринологов, врачей СВП, а также при обучении студентов старших курсов медицинских ВУЗов, магистров и клинических ординаторов, будет способствовать дальнейшему снижению смертности и профилактике осложнений от эндокринной патологии, а также сделать все возможное для обеспечения высокого качества жизни пациентов.

Коллектив авторов посвящает эту работу столетию со дня рождения нашего учителя академика Я. Х. Туракулова.

Доктор медицинских наук, профессор С.И. Исмаилов

Глава 1. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторная диагностика в современной медицине занимает одно из ведущих мест в ряду объективных диагностических исследований. Отражая метаболические и клеточные процессы, лабораторные данные позволяют выявить отклонения от нормы иногда задолго до появления субъективных ощущений, клинических проявлений и видимых изменений структуры пораженных органов.

В задачи лабораторной диагностики входит:

Изучение закономерностей и установление пределов нормальных индивидуальных колебаний каждого исследуемого параметра состава биологических тканей и жидкостей.

- Изучение закономерности взаимосвязи патологических отклонений этих параметров с конкретными формами патологии.
- Разработка методов исследования химического и клеточного состава биологических жидкостей.
- Разработка требований к качеству выполнения аналитических методов и средств обеспечения этих требований.
- Установление диагностической ценности отдельных лабораторных тестов, их комбинаций, разработка оптимальных способов их применения в диагностике болезней.

В клинической медицине методы лабораторной диагностики применяют, главным образом, для установления диагноза болезни, характеристики тяжести, периода и срока заболевания, иногда для определения его прогноза, а также для контроля результата лечения.

Основную ответственность за правильность диагноза несет клиницист. Тем не менее, его задача существенно облегчается благодаря сотрудничеству с различными диагностическими службами, среди которых лаборатория занимает важное место. Ценность взаимодействия лаборатории и лечебного учреждения определяется не только тем, насколько качественно проводятся исследования и насколько широк их спектр, но и тем, насколько верно врачи клиницисты в своей практической работе способны интерпретировать полученные результаты. Клиницисту необходимо владеть информацией о правилах забора образца на исследование, требующих учитывать влияние времени суток, период полураспада исследуемых биологически активных веществ, влияние окружающей температуры на образец, производить своевременную отмену некоторых лекарственных препаратов перед лабораторным обследованием пациента и многое другое. Направляя заявку на исследование в лабораторию, врач-клиницист обязан не только указать перечень необходимых анализов, но и поставить диагностическую задачу. В противном случае труд многих медицинских работников, включая и самого лечащего врача может привести к постановке ошибочного диагноза и оказаться пустой тратой времени и средств.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

В свою очередь сотрудники лабораторий не должны рассматривать свое участие в диагностическом процессе как механическое выполнение заказов врачей лечебного учреждения. Врач лаборант должен обладать достаточными профессиональными знаниями для консультирования клиницистов по всему спектру полученных лабораторных результатов, интерпретации обнаруженных отклонений и, при возникшей необходимости, назначения дополнительных лабораторных исследований с целью установления достоверного диагноза. На практике зачастую врачу-лаборанту есть, что сообщить клиницисту по поводу полученных результатов, но, к сожалению, его не всегда об этом спрашивают.

Принцип определения веществ иммунохимическими методами

Иммунохимические методы диагностики, основаны на конкурентном связывании определяемого и меченного вещества (антигена) с соответствующими антителами.

- вещества, которые стимулируют ту или иную форму специфического иммунного ответа, называются ***антигенами***, или ***антигены*** – вещества, которые индуцируют образование ***антител***.
- ***антитела*** – белки, относящиеся к тому или иному классу иммуноглобулинов, синтез которых стимулируется после парентерального поступления ***антигена.***
- Антитела обладают способностью специфически взаимодействовать с данным антигеном.

Выявление комплекса антиген-антитело осуществляется при помощи метки, которая легко детектируется определенными высокочувствительными физико-химическими методами. Наиболее удобными для этой цели являются радиоизотопные (РИА) и иммуноферментные (ИФА). Иммунохимические методы применяются с целью количественного и качественного определения широкого спектра биологически активных веществ от низкомолекулярных стероидных гормонов до высокомолекулярных пептидных гормонов.

Метод РИА позволил получать подробную и объективную информацию, прежде всего, о гормональном статусе при различных физиологических и патологических состояниях, а также установить нормативные показатели содержания в крови гормонов и других биологических веществ.

В последнем десятилетии XX века наряду с РИА стал интенсивно развиваться и внедряться иммуноферментный (ИФА) метод диагностики, который отличается несложностью выполнения, высокими аналитическими параметрами, доступностью и широким выбором коммерческих тест-систем. Эти качества делают метод ИФА весьма популярным и дают основание рассматривать его в качестве альтернативы РИА. Тем не менее, метод ИФА по сравнению с РИА, не всегда позволяет получать результаты, совпадающие с уже накопленными и проверенными данными. Поэтому в настоящее время вопрос о назревшей необходимости замены одного метода другим является преждевременным.

Радиоиммунологический (радиоиммунный) метод

Становление и развитие метода РИА связано с работой Yalow&Berson (1960), предложивших его для определения эндогенного инсулина в плазме крови. Внедрение метода РИА в медицинскую практику произвело революцию в различных областях клинической медицины и по сей день является одним из наиболее важных достижений в области определения биологически активных веществ.

Для определения антигена – гормона – в исследуемой биологической жидкости (слюна, моча, сыворотка крови) пациента, в систему антиген-антитело вводится антиген, меченный радиоактивным изотопом (в нашей практике это изотоп I^{125} в наборах Чешской фирмы BeckmanCoulter), в результате чего происходит связывание определяемого (не меченного) и меченного антигена с ограниченным количеством антител. Реакция антиген-антитело приводит к состоянию равновесия между свободным и связанным антигеном. Количество включившихся в состав иммунных комплексов меченного антигена обратно пропорционально количеству немеченого антигена в пробе.

Иными словами, в покрытые антителами пробирки вносится определенное количество исследуемой жидкости пациента, все антигены (исследуемые гормоны), находящиеся в биологической жидкости, связываются в систему антиген-антитело с антителами пробирки. Затем в эту пробирку вносят антиген, меченный радиоактивной меткой, который в свою очередь связывается с оставшимися антителами пробирки. И эта система (антитело-антигормон), благодаря радиоактивной метке, обладает ионизирующим излучением. Таким образом, в результате проведенного исследования мы имеем осадок из вступивших в связь систем (антитело-антигормон) с ионизирующим излучением. Естественно, чем больше концентрация антигена в исследуемой биологической жидкости, тем больше и связанных систем в выпавшем осадке, соответственно, меньшее количество систем с радиоактивной меткой и, как закономерность, количеством импульсов ионизирующего излучения.

Иммуноферментный метод

Метод ИФА основан на том же принципе, что и метод РИА. Отличие состоит в том, что вместо радиоактивной используется ферментная метка. Являясь по свое природе мощным химическим катализатором, ферменты эффективно осуществляют выработку легко выявляемого вещества, что делает возможным определение ферментной метки в весьма малых концентрациях. По превращению субстрата ферментом можно судить о количестве вступивших во взаимодействие комплексов антиген-антитело.

Разработка и внедрение в практику в качестве носителей для сорбционной иммобилизации антител и антигенов специальных полистирольных планшет, содержащих 96 лунок, позволили значительно увеличить число проводимых анализов и упростить методическую процедуру выполнения ИФА.

Отсутствие стадии разделения свободного и меченного анализируемого соединения дало возможность сократить время проведения анализа на несколько минут и разработать на этой основе диагностические тест-системы для экспресс-определения биологически активных веществ, которые нашли широкое применение в клинической медицине.

Примером ИФА является «сэндвич»-метод. К носителю с иммобилизованными антителами добавляют раствор, содержащий анализируемый антиген. В процессе инкубации на первой стадии на твердой фазе образуется комплекс антиген-антитело. Затем носитель отмывают от не связавшихся компонентов и добав-

ляют меченные ферментом специфические антитела. После вторичной инкубации и удаления избытка конъюгата антител с ферментом определяют ферментативную активность носителя, которая пропорциональна начальной концентрации исследуемого антигена. На стадии выявления специфического иммунокомплекса антиген оказывается как бы зажатым между молекулами иммобилизованных и меченных антител, что послужило поводом для широкого распространения названия «сэндвич»-метод. Ферментативная (цветная) реакция проходит в присутствии перекиси водорода и субстрата, представленного неокрашенным соединением, которое в процессе пероксидазной реакции окисляется до окрашенного продукта реакции на заключительном этапе проведения исследования. Интенсивность окрашивания зависит от количества выявленных специфических антител. Результат оценивается спектрофотометрически или визуально.

Правила забора крови для определения гормонов

Тестостерон (женщины)	Концентрация тестостерона мало изменяется в течение менструального цикла и в течение суток, однако ее удобнее определять в пробе крови, взятой до 7-го дня цикла натощак между 8^{00} и 10^{00}. Перед исследованием рекомендуют в течение суток не злоупотреблять сладким, избегать больших физических нагрузок. Концентрацию увеличивают барбитураты, противосудорожные средства и, наоборот, уменьшает алкоголь, глюкокортикоиды, спиронолактоны.
Тестостерон (мужчины)	У мужчин тестостерон подвержен суточному ритму: наибольшее значение приходится на 7 часов, наименьшее – на 20 часов. Пробы на тестостерон необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Свободный тестостерон	Кровь необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Дегидроэпиандростерон ДГЭА	Подвержен значительным изменениям в течение суток, концентрацию следует определять строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами. Пациенту дается рекомендация по возможности избегать стрессовых ситуаций накануне исследования.
17 гидроксипрогестерон	В первую фазу менструального цикла этот гормон поступает в кровь только из надпочечников. Концентрацию определяют на 5–7й день цикла, забор крови производят строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами.
Кортизол	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. Концентрация увеличивается при стрессе, приеме эстрогенов, кортикостероидов, снижается при приеме андрогенов и их производных (диназола), метирапона.
Адренокортикотропный гормон АКТГ	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. На уровень АКТГ оказывают влияние гормоны щитовидной железы, эстрогены (повышают), анаболики, салицилаты, андрогены (снижают).
Трийодтиронин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.

Тироксин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.
Тиреотропный гормон	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}. Концентрацию ТТГ повышают мерказолил, препараты йода, понижают – аспирин, допамин, прямые антикоагулянты, половые стероиды.
Тестостерон (женщины)	Концентрация тестостерона мало изменяется в течение менструального цикла и в течение суток, однако ее удобнее определять в пробе крови, взятой до 7-го дня цикла натощак между 8^{00} и 10^{00}. Перед исследованием рекомендуют в течение суток не злоупотреблять сладким, избегать больших физических нагрузок. Концентрацию увеличивают барбитураты, противосудорожные средства и, наоборот, уменьшает алкоголь, глюкокортикоиды, спиронолактоны.
Тестостерон (мужчины)	У мужчин тестостерон подвержен суточному ритму: наибольшее значение приходится на 7 часов, наименьшее – на 20 часов. Пробы на тестостерон необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Свободный тестостерон	Кровь необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Дегидроэпиандростерон ДГЭА	Подвержен значительным изменениям в течение суток, концентрацию следует определять строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами. Пациенту дается рекомендация по возможности избегать стрессовых ситуаций накануне исследования.
17 гидроксипрогестерон	В первую фазу менструального цикла этот гормон поступает в кровь только из надпочечников. Концентрацию определяют на 5–7й день цикла, забор крови производят строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами.
Кортизол	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. Концентрация увеличивается при стрессе, приеме эстрогенов, кортикостероидов, снижается при приеме андрогенов и их производных (диназола), метирапона.
Адренокортикотропный гормон АКТГ	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. На уровень АКТГ оказывают влияние гормоны щитовидной железы, эстрогены (повышают), анаболики, салицилаты, андрогены (снижают).
Трийодтиронин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.
Тироксин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.
Тиреотропный гормон	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}. Концентрацию ТТГ повышают мерказолил, препараты йода, понижают – аспирин, допамин, прямые антикоагулянты, половые стероиды.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Тестостерон (женщины)	Концентрация тестостерона мало изменяется в течение менструального цикла и в течение суток, однако ее удобнее определять в пробе крови, взятой до 7-го дня цикла натощак между 8^{00} и 10^{00}. Перед исследованием рекомендуют в течение суток не злоупотреблять сладким, избегать больших физических нагрузок. Концентрацию увеличивают барбитураты, противосудорожные средства и, наоборот, уменьшает алкоголь, глюкокортикоиды, спиронолактоны.
Тестостерон (мужчины)	У мужчин тестостерон подвержен суточному ритму: наибольшее значение приходится на 7 часов, наименьшее – на 20 часов. Пробы на тестостерон необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Свободный тестостерон	Кровь необходимо брать 3 раза в течение 1 часа между 8^{00} и 10^{00} **и анализировать смешанную пробу.**
Дегидроэпиандростерон ДГЭА	Подвержен значительным изменениям в течение суток, концентрацию следует определять строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами. Пациенту дается рекомендация по возможности избегать стрессовых ситуаций накануне исследования.
17 гидроксипрогестерон	В первую фазу менструального цикла этот гормон поступает в кровь только из надпочечников. Концентрацию определяют на 5–7й день цикла, забор крови производят строго в интервале между 8^{00} и 10^{00} часами.
Кортизол	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. Концентрация увеличивается при стрессе, приеме эстрогенов, кортикостероидов, снижается при приеме андрогенов и их производных (диназола), метирапона.
Адренокортикотропный гормон АКТГ	В эндокринологической практике важно определить концентрацию гормона утром и вечером, однако врачи обычно ограничиваются взятием пробы утром между 8^{00} и 10^{00}. На уровень АКТГ оказывают влияние гормоны щитовидной железы, эстрогены (повышают), анаболики, салицилаты, андрогены (снижают).
Трийодтиронин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.
Тироксин	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}.
Тиреотропный гормон	Концентрацию гипофизарно-тиреодных гормонов можно исследовать в любой день. Забор крови производят натощак между 8^{00} и 10^{00}. Концентрацию ТТГ повышают мерказолил, препараты йода, понижают – аспирин, допамин, прямые антикоагулянты, половые стероиды.

Определение гормонов

1. Фолликулотропин, фоллитропин (ФСГ) (синоним: фолликулостимулирующий гормон), лютеотропин, лютропин (ЛГ) (синоним: лютеинизирующий гормон)

ФСГ и ЛГ секретируются гонадотропными клетками передней доли гипофиза.

Гонадотропины выводятся из организма с мочой. Так как их биологическая активность и иммунологические свойства в значительной мере остаются неизменными, концентрация этих гормонов в моче здоровых людей соответствует их концентрации в периферической крови.

Патология

Женщины детородного периода

Если исключается возможность гиперпролактинемии, определение ФСГ представляет собой первую часть исследований нарушений менструального цикла. Рекомендуется проводить одновременное определение ФСГ, ЛГ и пролактина в первой пробе крови. Повышенные уровни ФСГ обычно являются индикатором необратимой недостаточности функции яичников (за исключением очень редкого синдрома резистентности яичников). Пониженная или нормальная концентрация ФСГ при пониженной концентрации ЛГ имеет место при нарушении функции гипофиза или гипоталамуса. Если секреция эстрогенов понижена (при отрицательном анализе на прогестерон), овуляцию можно индуцировать гонадотропинами или пульсирующим введением ЛГ-РГ. Если секреция эстрогенов в норме, лечение нужно начать с кломифена.

Незначительное повышение концентрации ЛГ при нормальной концентрации ФСГ может наблюдаться при синдроме поликистоза яичников (PCO, синдром Штейна-Левенталя). Возникновение синдрома связано с гиперсекрецией андрогенов и замедленным синтезом эстрогенов яичниками, что компенсируется их ускоренным синтезом на периферии, таким образом, уровень эстрогенов в сыворотке крови остается в норме. Довольно часто в этом случае наблюдается незначительная гиперпролактинемия.

У женщин с анорексией уровень гонадотропинов понижен. При стимуляции ЛГ-РГ наблюдается повышение содержания ФСГ, уровень ЛГ остается неизменным или незначительно возрастает.

Девочки пубертатного периода и женщины в менопаузе

При замедленном половом развитии диагностика проводится по схеме, приведенной для случаев недостаточности яичников. При повышенном уровне ФСГ необходимо провести полное эндокринологическое и генетическое обследование.

В случаях преждевременного созревания концентрация гонадотропинов часто бывает повышенной по сравнению с нормальными для данного возраста уровнями. Диагностический тест с ЛГ-РГ часто приводит к резкому повышению секреции ЛГ.

У женщин в менопаузе пониженное содержание гонадотропинов наблюдается при проведении заместительной терапии (ЗГТ) или у пациенток с эстроген-продуцирующими опухолями. Низкие уровни гонадотропинов также обнаруживаются при гипофизарной недостаточности.

Мужчины

Определение ФСГ проводят в случае подозрения на недостаточность половых желез в результате обнаружения азооспермии или олигоспермии. Высокий уровень ФСГ указывает на первичную тестикулярную недостаточность.

Показания к проведению исследований:

Женщины детородного периода

Нарушения менструального цикла и аменорея

Бесплодие

Недостаточность яичников

Синдром поликистоза яичников
Анорексия
Гипофизарная недостаточность

Девочки пубертатного периода

Гипофизарная недостаточность
Преждевременное половое созревание
Замедленное половое созревание
Недостаточность яичников
Анорексия

Женщины в менопаузе

Гипофизарная недостаточность
Метроррагия
Гормональная заместительная терапия

Мужчины

Гипофизарная недостаточность
Азооспермия, олигоспермия

Подготовка проб для анализа и содержание гонадотропинов в норме

Уровни гонадотропинов не имеют циркадного ритма, нет необходимости брать кровь натощак. Пульсирующий характер секреции с интервалами в 1–2 часа особенно характерен для ЛГ, поэтому результаты единичных анализов следует считать приблизительными. Образцы сыворотки или плазмы крови после образования сгустков и/или отделения эритроцитов стабильны в течение времени, достаточного для пересылки образцов по почте. Замороженные образцы можно хранить в течение длительного периода времени.

Не рекомендуется использовать гемолизированные, липемические или иктерические образцы, так как это может оказать влияние на результаты анализа.

Современные иммуноанализы ЛГ и ФСГ основаны на использовании моноклональных антител, которые не имеют перекрестной реакции с ХГ.

Таблица

Нормальные показатели ФСГ и ЛГ.

		ФСГ (МЕ/л)	ЛГ (МЕ/л)
Мужчины		1–8	0,6–12
Женщины	Фолликулярная фаза	1,8–10,5	0,5–5
	Овуляторный пик	4, 5–18	15–60
	Лютеиновая фаза	1–8	0,5–5
	Менопауза	>20	8–40
Препубертатные дети		< 1	< 1

Биологический материал:

- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови

2. Пролактин

Пролактин человека – полипептид с молекулярной массой около 23000 Да. В циркулирующей крови он находится в мономерной форме или в форме полимеров с различной биологической активностью. Количественное соотношение этих

форм меняется при различных физиологических состояниях. По своей структуре пролактин имеет высокую степень подобия с гормоном роста и плацентарным лактогеном, возможно из-за их общего эволюционного происхождения. Биологический период полужизни пролактина – около 15–20 мин. О способе выведения его из организма до настоящего времени известно немного.

Патология

Гиперпролактинемия ослабляет функцию гонад обоих полов. У женщин она вызывает нарушения менструального цикла вследствие недостаточности лютеиновой фазы, олигоменорею, аменорею, которая может сочетаться с галакторееей. У мужчин она сопровождается потерей либидо или импотенцией. Механизм этого не совсем ясен, но, возможно, он сходен с ингибированием циклической функции яичников у кормящих грудью женщин.

Синдром Киари-Фроммеля – наиболее распространенный случай гиперпролактинемии, но существуют также и другие факторы, которые нужно принимать во внимание:

1) секретирующие пролактин опухоли гипофиза, так называемые пролактиномы. Эти опухоли могут секретировать также другие полипептидные гормоны, такие как гормон роста (акромегалия), АКТГ или ТТГ;

2) расположенные над турецким седлом опухоли гипофиза, тормозящие выработку и транспорт дофамина;

3) повреждения ножки гипофиза, приводящие к такому же эффекту.

Однако, уровень пролактина на является единственным фактором, ответственным за возникновение клинических проявлений гиперпролактинемии. Изменение соотношения форм пролактина с различной биологической активностью или изменение количества рецепторов к пролактину могут также быть причиной возникновения данного заболевания. Именно поэтому в литературе описаны отдельные случаи нормального менструального цикла и беременности при наличии выраженной гиперпролактинемии, а с другой стороны, у бесплодных женщин с нормальным уровнем пролактина отмечен хороший терапевтический эффект при применении препаратов, подавляющих секрецию пролактина.

Отдельным клиническим случаем является так называемая «латентная гиперпролактинемия», которая подтверждается в тесте стимуляции метоклопрамидом.

Если гиперпролактинемия подтверждается при анализе нескольких проб крови и исключена фармакологическая причина повышения уровня пролактина, необходимо провести тщательную проверку на наличие опухолей гипофиза (КТ области седла, проверка угла зрения, тесты на стимуляцию и подавление и т.п.). Вероятность наличия опухоли тем выше, чем выше уровень пролактина.

Определение уровня пролактина является важным моментом для оценки эффективности проведенного оперативного или консервативного лечения у пациентов с опухолями гипофиза. Лечение таких больных должно всегда проводится под наблюдением эндокринолога.

Показания к проведению исследований:

Женщины детородного периода

Нарушения менструального цикла и аменорея
Бесплодие

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Нарушения лактации
Галакторея
Синдром гиперфункции гипофиза
Недостаточность гипофиза
Заместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

Мужчины

Тестикулярная недостаточность
Азооспермия, олигоспермия
Галакторея
Синдром гиперфункции гипофиза
Недостаточность гипофиза
Заместительная терапия после удаления опухоли гипофиза

Уровни пролактина в норме

Информация, приведенная выше для гонадотропинов, справедлива и по отношению к пролактину. Однако, пролактин имеет довольно выраженный циркадный ритм с максимальным выбросом гормона во время ночного сна. Поэтому кровь для анализа берут утром, не ранее, чем через 3 часа после пробуждения. Кроме того, уровень пролактина может повышаться в результате физического или эмоционального стресса, воздействий на молочные железы или операций на грудной клетке, после пребывания в сауне, а также после принятия спиртных напитков. Секрецию пролактина стимулирует ряд лекарственных препаратов: фенотиазиды, трициклические антидепрессанты, метилдофа, галоперидол, хлорпромазин, резерпин, циметидин и другие.

Концентрация пролактина выражается в нг/мл или в мкМЕ/мл: 1 нг/мл = 30,3 мкМЕ/мл.

Таблица

Нормальные значения пролактина

		Средняя концентрация (нг/мл)	Стандартное отклонение	Диапазон концентраций (нг/мл)
Мужчины		5, 20	1,30	2,6–7, 2
Женщины	Фолликулярная фаза	7, 90	2,50	3,3–13, 4
	Лютеиновая фаза	6, 40	2,26	2,8–12,3

Биологический материал:
- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови

3. β-Эстрадиол (E_2)

17-β-Эстрадиол – наиболее активный эстроген в периферической крови, секретируемый, в основном, яичниками, а также в меньшем количестве плацентой, надпочечниками и яичками. С точки зрения биосинтеза эстрадиол представляет собой производное холестерина, а его непосредственными предшественниками являются андростендион и тестостерон. Более 98% эстрадиола циркулирует в связанном с белками сыворотки крови состоянии, в основном с СССГ (сексстероидсвязывающим глобулином). Только небольшая часть эстрадиола находится в свободной форме и является носителем гормональной биологической активности. Эстрадиол быстро трансформируется в эстрон с меньшей биологической активностью, а затем в сульфат эстрона. Образование в организме сульфатов и глюкуронидов снижает эффективность метаболизма производных эстрадиола.

Патология

Девочки пубертатного периода

Определение уровня эстрадиола делает возможным выявить и устранить причины преждевременного или замедленного полового созревания. В случае анорексии уровень эстрадиола значительно снижается, что связано с понижением концентрации гонадотропинов и нарушением синтеза эстрогенов.

Женщины детородного периода

Уровень эстрадиола в сыворотке крови является прямым индикатором фолликулярной активности. При индуцировании овуляции гонадотропинами, ЛГ-РГ или кломифеном контроль уровня эстрадиола позволяет оценить эффективность стимуляции, выбрать правильную схему применения ХГЧ и избежать синдрома гиперстимуляции.

Женщины в менопаузе

1) Гиперсекреция эстрогенов (т.е. менопаузная метроррагия) может быть вызвана двумя причинами: повышенным периферическим синтезом или секрецией эстрогенов опухолевыми тканями. Карцинома эндометрия, для которой характерны повышенные периферические уровни эстрогенов и андрогенов, по симптоматике сходна с гиперплазией надпочечников.

2) У женщин с раком молочной железы, проходящих курс антиэстрогенной терапии (тамоксифен), уровень эстрадиола может служить индикатором эстрогенного статуса и помочь в оценке содержания рецепторов к прогестерону в опухолевых тканях.

3) Определение уровня эстрогенов необходимо проводить перед назначением гормональной заместительной терапии или ее мониторинга.

Мужчины

Гиперсекреция эстрогенов у мужчин может быть вызвана несколькими причинами: повышенной периферической ароматазной активностью, изменениями в метаболизме эстрогенов, возникшими из-за нарушений функции печени (напр., по причине алкоголизма) или при наличии опухолей, секретирующих эстрогены.

Показания к проведению исследований:

Девочки пубертатного периода

Замедленное половое созревание
Ментальная анорексия
Овариальная недостаточность

Женщины детородного периода

Овариальная недостаточность
Нарушения менструального цикла
Бесплодие
Контроль за процессом индуцированной овуляции
Мониторинг при экстракорпоральном оплодотворении
Предупреждение синдрома гиперстимуляции
Поликистоз яичников
Гипофизарная недостаточность

Женщины в менопаузе

Гипофизарная недостаточность

При назначении гормональной заместительной терапии и во время ее мониторинга

Менопаузная метроррагия

Опухоли яичников и надпочечников

Мониторинг терапии тамоксифеном

Мужчины

Опухоли

Азооспермия, олигоспермия

Заболевания печени

Уровни эстрадиола в норме

Концентрации эстрадиола выражаются в пг/мл или нмоль/мл: 1 пг/мл = 0,0037 нмоль/л.

		Эстрадиол (пг/мл)
Мужчины		< 55
Женщины	Середина фолликулярной фазы	300 – 200
	Предовуляторная фаза	100–450
	Середина лютеиновой фазы	50 – 250
	Менопауза	< 55
Препубертатные дети старше 5 лет		<30

Биологический материал

– сыворотка крови

– гепаринизированная плазма крови

4. Прогестерон

Прогестерон – природный гестаген, принадлежащий к группе С21 стероидов. У небеременных женщин основное количество прогестерона синтезируется яичниками и, в меньшей степени, корой надпочечников. Около 97% прогестерона находится в связанном состоянии с альбумином и другими транспортными белками: тироксинсвязывающим глобулином и в основном – с кортикостерод-связывающим глобулином. Период биологической полужизни прогестерона очень короткий, на 2/3 он метаболизируется в печени и выводится с мочой в виде сульфата или глюкуронидапрегнадиола. Некоторые из 5β-восстановленных метаболитов прогестерона вызывают повышение базальной температуры тела во время лютеиновой фазы.

Патология

Измерение уровня прогестерона позволяет выявлять причины нарушений менструального цикла и бесплодия.

Показания к проведению исследований

Овариальная недостаточность

Нарушения менструального цикла и аменорея

Карцинома молочной железы (параллельно с определением рецепторов прогестерона)

Уровни прогестерона в норме

Влияние на результаты анализа связывающих белков устраняется использованием соответствующих блокирующих агентов. Результаты выражаются в нмоль/л и нг/мл (1 нг/мл = 3,18 нмоль/л).

		Концентрация (нг/мл)	Концентрация (нмоль/л)
Мужчины (20–70 лет)		0,13–1,26	0,4–4, 0
Женщины	Фолликулярная фаза	0,06–1,26	0,2–4, 0
	Овуляторный пик	0,08–1,2	0,25–3, 8
	Лютеиновая фаза	2,5–25	8–78
	Менопауза	0,06–1,6	0,2–5

Биологический материал:

– сыворотка крови

– гепаринизированная плазма крови

5. Тестостерон

Тестостерон является наиболее важным андрогенным и природным анаболическим гормоном мужчин и женщин. Его предшественниками являются А-5-прегненолон и прогестерон; важными промежуточными продуктами являются дегидроэпиандростерон и андростендион. У мужчин он синтезируется преимущественно в семенниках клетками Лейдига; у женщин – корой надпочечников и яичниками, а также в результате периферического метаболизма.

97–98% тестостерона циркулирует в крови в связанном состоянии. Основными связывающими белками являются сексстероидсвязывающий глобулин и альбумин. Только свободный тестостерон (около 2% у мужчин и 1% у женщин) обладает биологической активностью.

Патология

Маленькие дети и дети пубертатного периода

Гиперандрогенизм у детей может быть вызван нарушениями функций яичников (у девочек), семенников (у мальчиков) и надпочечников (у обоих полов). Эндокринологические исследования начинают с определения уровней тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС). Если результаты указывают на нарушение работы гонад, проводят определение ЛГ, ФСГ и ХГ. Причиной повышенной активности гонад может быть их избыточная стимуляция гонадотропинами вследствие гиперактивности гипофиза или наличие опухоли, секретирующей ХГ.

У маленьких детей причиной гиперандрогенизма могут быть энзиматические дефекты коры надпочечников, в частности, недостаточность 21-гидроксилазы (так называемый адреногенитальный синдром). Для подтверждения этого диагноза производят определение 17-α-гидроксипрогестерона или прегнатриола в моче. Определение 17-α-гидроксипрогестерона в амниотической жидкости используют для пренатальной диагностики адреногенитального синдрома.

Мужчины

Недостаток андрогенов может вызвать замедленное половое созревание, бесплодие и импотенцию. Низкий уровень тестостерона в сочетании с высоким уровнем гонадотропинов указывает на первичную тестикулярную недостаточность. Однако в некоторых случаях (например, при синдроме Клайнфельтера) уровень тестостерона может быть в норме. Низкий уровень тестостерона в соче-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

тании с низким или нормальным уровнем ЛГ указывает на вторичную тестикулярную недостаточность. В этом случае проводят тест стимуляции ЛГ-РГ. Пациенту назначают гонадотропины, кломифен или пульсирующее введение ЛГ-РГ. Мониторинг проводится с помощью измерения уровня тестостерона и исследования эякулята.

Женщины

Гиперсекреция андрогенов у женщин может быть причиной гирсутизма с вирилизмом разной степени, часто в сочетании с олигоменореей, аменореей и бесплодием. Гиперсекреция андрогенов может быть надпочечникового или яичникового происхождения. Для постановки диагноза проводят определение тестостерона и ДГЭАС. Возможны три варианта:

1) повышенные уровни тестостерона и ДГЭАС указывают на избыток андрогенов надпочечникового происхождения. В качестве дополнительного исследования проводят определение циркадного цикла кортизола, тест на подавление дексаметазоном и тест на стимуляцию АКТГ.

2) повышенный уровень тестостерона при нормальном или слегка повышенном уровне ДГЭАС указывает на избыток андрогенов овариального происхождения. У женщин с поликистозом яичников уровень тестостерона часто незначительно повышен; повышаются также уровни ЛГ, андростендиона и эстрона в сыворотке крови. Диагностический тест с ЛГ-РГ обычно приводит к повышению уровня ЛГ, но не ФСГ. При очень высокой концентрации тестостерона необходимо исключить наличие опухоли яичника, продуцирующей андрогены.

3) нормальные уровни тестостерона и ДГЭАС при клинически выраженном гиперандрогенизме указывают на повышение содержания свободного тестостерона вследствие снижения связывающей емкости СССГ.

В случае тестикулярной феминизации пациенты имеют женский фенотип, слабый рост волос на лобке, хорошо развитые яички, расположенные либо в брюшной полости, либо в паху, и XY кариотип. Уровень тестостерона при этом соответствует нормальному мужскому уровню. Причиной заболевания является отсутствие рецепторов андрогенов в тканях-мишенях.

Показания к проведению исследований:

Пубертатный период

Тестикулярные нарушения у мальчиков
Овариальные нарушения у девочек
Нарушения деятельности надпочечников у обоих полов
Замедленное половое созревание

Мужчины

Тестикулярная недостаточность
Наблюдение за ходом лечения тестикулярной недостаточности
Бесплодие
Импотенция
Гинекомастия

Женщины

Гирсутизм
Тестикулярная феминизация
Опухоли яичника, продуцирующие тестостерон
Поликистоз яичников

Нарушения менструального цикла
Аменорея
Бесплодие

Уровни тестостерона в норме

Обычно проводят определение общего тестостерона (т.е. свободного тестостерона и тестостерона, связанного с белками) с использованием РИА. Перекрестная реакция антител с дигидротестостероном не должна превышать 10%.

Изменяющийся уровень тестостерона объясняется эпизодической секрецией ЛГ. У женщин отмечен циркадный ритм тестостерона, что объясняется значительным вкладом надпочечников в синтез андрогенов. Поэтому уровень тестостерона у женщин достигает своего максимума в ранние утренние часы.

У мужчин причинами низкого уровня тестостерона могут быть длительный алкоголизм, стресс и физическое истощение.

Уровни тестостерона в норме (DirectRIAImmunotechInternational): 1 нг/мл = 3, 47 нмоль/л.

	нг/мл
Мужчины	1,3–10,2
Женщины	0–0,9

Примечание: с возрастом уровень тестостерона постепенно снижается

Биологический материал:

- сыворотка крови
- плазма крови.

6. 5a-Дигидротестостерон.

5a-Дигидротестостерон (5a-DHT) – сильно действующий андроген, образуемый в результате периферического превращения 4-андростендиона и тестостерона в тканях-мишенях под действием клеточной 5-редуктазы. Небольшое количество 5a-DHT, вырабатываемого в тканях-мишенях, выделяется в кровоток и метаболизируется, большей частью, в 3-андростендиол – конечный продукт периферического метаболизма андрогенов. Уровни 5a-DHT в плазме крови отражают синтез андрогенов в периферических тканях (по существу, в тканях-мишенях), зависящий от уровня циркулирующих в крови андрогенов и активности клеточной 5a-редуктазы.

Уровни 5a-дигидротестостерона в норме.

	Концентрация (пкг/мл)
Женщины до менопаузы	60–430
Женщины после менопаузы	30–240
Мужчины	300–1060
Дети	20–110

Показания:

- нарушение активности 5-редуктазы (низкие уровни 5-DHT и высокие уровни тестостерона и ЛГ);
- полное исследование андрогенов (вместе с тестостероном, 4-андростендионом, ДГЭА и ДГЭАС).

Материал:
- сыворотка крови;
- плазма крови (с использованием пробирок с гепарином или EDTA).

7. 4-Андростендион.

4-Андростендион – не связанный с половой зрелостью андроген, синтезируемый яичниками, семенниками и корой надпочечников и принадлежащий к 17-кетостероидам.

Он синтезируется из ДГЭА и 17 ОН-Р. В результате его катаболизма образуются производные андрогенов, связанных с половой зрелостью (тестостерон и дигидротестостерон), а также производные андрогенов, частично связанных с половой зрелостью (андростерон и этиохоланон). Эти трансформации происходят в печени. 4-Андростендион может также метаболизироваться в эстрогены.

Влияние возраста на уровни 4-андростендиона больше у женщин, чем у мужчин, его концентрации уменьшаются после менопаузы. Количество 4-андростендиона также изменяется во время менструального цикла, достигая максимальной величины в середине цикла. Кроме того, для него характерен циркадный ритм секреции, параллельный с таковым у кортизола, с максимальной концентрацией в утренние часы.

Уровни 4-андростендиона в норме.

	Концентрация (нг/мл)
Мужчины	0,2–2,9
Женщины	0,2–3,1
Дети	0,08–2,5

Показания:
- pubertaspraecox;
- склерокистозные яичники;
- гирсутизм;
- врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- вирилизирующие опухоли надпочечников (доброкачественные и злокачественные);
- синдром Штейна-Левенталя.

Материал:
- сыворотка крови;
- плазма крови (с использованием тест-пробирок с гепарином или EDTA).

8. Хорионический гонадотропин (ХГЧ)

Хорионический гонадотропин – наиболее важный из гестационных гормонов. ХГЧ продуцируется клетками синцитиотрофобласта плаценты и некоторыми опухолями.

Подобно гипофизарным гонадотропинам, ХГЧ является гликопротеином с молекулярной массой 40 кДа, который состоит из двух субъединиц. β-субъединица ХГ содержит значительную часть аминокислотной последовательности β-субъединицы ЛГ, а также 30 аминокислот на С-конце молекулы. В результате такой молекулярной гомологии возможность иммунохимической дифференциации ХГЧ и ЛГ зависит от способности антител определять небольшую часть молекулы ХГЧ, структурно отличающуюся от ЛГ. Использование моноклональных антител или специально обработанных поликлональных антител в ряде случаев делает возможным разрабатывать методы определения ХГЧ с пренебрежимо малой перекрестной реакцией с ЛГ, ФСГ и ТТГ.

Определяемые количества ХГЧ появляются в крови матери уже на 8–9 день после оплодотворения яйцеклетки. Во время первого триместра беременности уровень ХГЧ быстро возрастает, удваиваясь каждые 2–3 дня. Концентрация ХГЧ достигает своего максимума на 8–10 неделе беременности, после чего несколько снижается и остается постоянной в течение второй половины беременности. Быстрое возрастание концентрации ХГЧ в периферической крови и моче делает определение ХГЧ идеальным видом анализа для быстрой диагностики беременности.

При удалении матки после родов или аборта ХГЧ детектируется в течение более длительного периода, чем это следует из периода его полужизни. Уровень ХГЧ возвращается в норму в течение 2–3 недель после хирургического вмешательства; если уровень ХГЧ не снижается, это указывает на неполное удаление матки или эктопическую беременность. Высокий уровень ХГЧ после миниаборта указывает на продолжающуюся беременность.

Патология:

Беременные женщины

При внематочной беременности уровень ХГЧ в сыворотке крови и моче значительно ниже, чем при нормальной беременности в соответствующие сроки, либо его уровень повышается медленнее. Однако в случае имплантации эмбриона в достаточно благоприятном месте, уровень ХГЧ может повышаться до значений, характерных для нормальной беременности. Таким образом, определение ХГЧ можно проводить в целях диагностики внематочной беременности. В случае положительного анализа на ХГЧ проводят дальнейшие исследования, в том числе эхографию, для дифференциации маточной и внематочной, физиологической и патологической беременности.

Пониженная концентрация гормона наблюдается при угрожающем или несостоявшемся выкидыше. Для подтверждения диагноза рекомендуется проводить повторные измерения уровня ХГЧ в динамике и ультразвуковое обследование.

В последние годы при повышенном уровне ХГЧ проводят определение альфа-фетопротеина (АФП) и других независимых маркеров для пренатальной диагностики синдрома Дауна.

При пузырном заносе (хорионаденоме) происходят изменения в хориальных ворсинах. Возрастает активность клеток синцитиотрофобласта, что влечет за собой гиперсекрецию ХГЧ. Если в случае нормальной беременности уровень ХГЧ снижается после 10й недели беременности, то при хорионаденоме он продолжает возрастать и может достигнуть миллиона МЕ/л. Оптимальная диагностическая информация достигается при использовании ультразвуковой эхографии.

Женщины

Злокачественные опухоли трофобласта:злокачественные новообразования возникают у 5–10% пациенток с хорионаденомой. Поэтому после удаления хо-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

рионаденомы необходимо проводить регулярное обследование пациенток до тех пор, пока уровень ХГЧ не перестанет детектироваться. В течение, как минимум, полугода анализ ХГЧ должен проводиться ежемесячно, в течение 2 последующих лет анализ проводят через более длительные промежутки времени. Определение ХГЧ при лечении пролиферирующих опухолей и хориокарцином цитостатическими агентами позволяет оценить эффективность терапии. Три отрицательных анализа с интервалами в три недели свидетельствуют о ремиссии. В дальнейшем мониторинг проводится как в случаях беременности с пузырным заносом. Определение α-субъединицы ХГЧ имеет прогностическое значение, так как увеличение ее уровня свидетельствует об ухудшении состояния больной.

Мужчины

Уровень ХГЧ определяют в случае злокачественных новообразований (например, тератом и других тестикулярных опухолей). Хотя уровень ХГЧ не всегда повышается до минимально детектируемого, или повышается только уровень свободных субъединиц, анализ ХГЧ позволяет оценить эффективность проводимой терапии.

Показания к проведению исследований:

Беременные женщины

Детекция беременности

Внематочная беременность

Диагностика угрожающего выкидыша

Пузырный занос (хорионаденома)

Злокачественные опухоли трофобласта

Диагностика врожденных злокачественных опухолей плода

Хромосомные аберрации плода

Женщины

Тератомы и тератобластомы

Мужчины

Тестикулярные опухоли

Тератомы и тератобластомы

Методы определения и содержание ХГЧ в норме

Для определения ХГЧ в сыворотке и моче существует множество иммунохимических анализов, отличающихся чувствительностью, специфичностью и трудоемкостью. Методы подразделяются на количественные и качественные. При проведении анализа необходимо принимать во внимание величины перекрестной реакции. В современных диагностических наборах перекрестная реакция сведена к минимуму, например, перекрестная реакция с ЛГ, ФСГ и ТТГ в наборе ImmunotechhCG не превышает 1%.

В настоящее время существует большой выбор простых аналитических систем для определения ХГЧ в моче, чувствительность которых варьирует от 30–50 МЕ/л до 200–500 МЕ/л. Для анализа рекомендуется брать утреннюю мочу. Подобные тест-системы теперь легко можно купить и проводить анализ даже в домашних условиях. Необходимо учитывать, что результаты таких анализов могут быть неточными из-за неопытности человека, его проводящего (например, если инструкция по проведению анализа неправильно понята, процедура анализа нарушается).

Для количественного определения ХГЧ существуют РИА, ИРМА, ИФА и другие иммуно-аналитические методы.

Ожидаемые значения	Концентрация ХГЧ в сыворотке крови (МЕ/л)
Мужчины и небеременные женщины	0–10
Максимальные значения	10–20
Женщины в менопаузе	1 –30

Беременность

Срок беременности	Концентрация ХГЧ в сыворотке крови (МЕ/л)
3ª неделя	0–100
4ª неделя	60–1 000
5ª неделя	50–7 000
7ª неделя	500–60 000
9ª неделя	17 000–200 000
11ª неделя	34 000–250 000
13ª неделя	25 000–210 000
1й триместр	45 000–200 000
2й триместр	7 000–100 000
3й триместр	2 000–60 000

Примеры средних значений концентраций ХГЧ для скрининга врожденных пороков

Каждая лаборатория должна установить и постоянно обновлять свои собственные средние значения концентраций ХГЧ при различных физиологических состояниях организма.

Неделя беременности	Среднее значение концентраций (МЕ/л)
15	41,3
16	35, 2
17	23, 6
18	21,7
19	20,7
20	19, 2

Биологический материал:

– сыворотка крови
– гепаринизированная плазма крови
– моча
– амниотическая жидкость.

9. Альфа-фетопротеин (АФП)

АФП является специфическим фетальным α-глобулином с молекулярной массой 65–70 кДа. Первоначально АФП вырабатывается желтым телом. Начиная с 13й недели беременности, когда его уровень достигает максимума в сыворотке крови плода (3 мг/мл), он начинает синтезироваться печенью плода, и его уровень постепенно снижается до 0,08 мг/мл к моменту родов. В течение первого года жизни уровень АФП снижается до очень низких значений, характерных для взрослого человека.

Диагностическое значение АФП во время беременности

Во время физиологической беременности уровень АФП в амниотической жидкости снижается, а в материнской сыворотке, напротив, возрастает. Увеличение

уровня АФП выше нормы всегда служит показателем наличия серьезных нарушений.

Возможность определять дефекты незаращения нервной трубки плода (расщелину позвоночника, анэнцефалию) на базе повышенного уровня АФП в амниотической жидкости, полученной при отхождении околоплодных вод на 15–20 месяце, была показана в 1970 г. Затем повышенный уровень АФП в амниотической жидкости стали связывать с наличием других аномалий развития плода.

Диагностика врожденных аномалий по уровню АФП в материнской сыворотке (МС АФП) основывается на тех же принципах. Так как физиологический уровень АФП зависит от срока беременности, результаты анализа МС АФП наиболее часто оценивают по отношению к среднему значению уровня АФП, характерному для данного срока. Повышение уровня МС АФП в 2,5 и более раз выше нормы наблюдается при серьезных патологических состояниях, угрожающем выкидыше или гибели плода.

Понижение уровня АФП по сравнению с уровнем нормально развивающейся беременности может свидетельствовать о риске рождения ребенка с трисомией по 21 хромосоме. Однако, поскольку уровень АФП при патологической беременности (при трисомии) составляет лишь 0,7 от его уровня при физиологической беременности, рекомендуется анализ АФП комбинировать с определением других независимых маркеров, например, ХГЧ или его субъединиц, свободного эстирола, SP1 и др.

Некоторые авторы советуют использовать анализ МС АФП в качестве дополнительного анализа при осложненной беременности.

Патология

АФП является онкофетальным маркером. Умеренно повышенный его уровень имеет место при циррозе печени и у 70 % пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой.

Уровень АФП повышается у 60–70 % мужчин с несеминомными опухолями яичек, особенно при наличии метастазов. Анализ ХГЧ совместно с АФП используют для оценки эффективности лечения карцином.

Повышенный уровень АФП иногда наблюдается при редко встречающихся карциномах яичников.

Показания к проведению анализа

Беременные женщины:

Контроль за протеканием 1го триместра беременности

Угроза выкидыша

Диагностика врожденных пороков развития

Диагностика хромосомных аберраций

Пациенты с опухолями:

Гепатоцеллюлярная карцинома

Злокачественные опухоли желчного пузыря, желчных путей и поджелудочной железы

Тестикулярные опухоли

Тератомы, тератобластомы

Опухоли, имеющие эмбриональное происхождение

Методы определения и содержание АФП при нормально протекающей беременности

Для количественного определения АФП используются такие же методы, как и для ХГЧ. Результаты обычно выражаются в МЕ/мл (1 МЕ/мл = 1,21 нг).

Пример средних значений АФП при скрининге врожденных пороков развития

Каждая лаборатория должна установить собственные значения средних величин.

Неделя беременности	Среднее значение (МЕ/мл)
15	32
16	34
17	36
18	40
19	45
20	49

Биологический материал:

– сыворотка
– гепаринизированная плазма
– амниотическая жидкость
– кистозная жидкость
– асцитическая жидкость

10. Эстриол

Эстриол является стероидным гормоном, синтезируемым плацентой. На первой стадии синтеза, которая происходит в эмбрионе, холестерин, образующийся denovo, либо поступающий из крови матери, превращается в прегненолон, который сульфатируется корой надпочечников плода в ДГЭАС. Гидроксилирование этого соединения по 16α-положению и отщепление сульфата сульфатазами плаценты приводит к образованию эстриола. Поскольку в образовании эстриола принимают участие как плод, так и плацента, измерение уровня эстриола может служить идеальным показателем функции фето-плацентарной системы.

Физиологические функции эстриола

В материнской крови только небольшая часть эстриола циркулирует в свободном состоянии, основное его количество составляет глюкуронид А-сульфат. Во время беременности уровень эстриола постепенно возрастает до 40 недели. Пониженный уровень эстриола или его резкое снижение свидетельствует о патологическом состоянии плода. Определение уровней общего или свободного эстриола используют для мониторинга беременности. Уровень свободного эстриола быстрее отражает ухудшение состояния плода. Существуют РИА и иммуноферментные анализы для определения свободного эстриола в слюне беременных женщин.

Патология

Определение эстриола используют для наблюдения за состоянием фето-плацентарной системы, а также для диагностики нарушения сульфатазной активности плаценты (редкое врожденное заболевание, связанное с Х-хромосомой). Отсутствие этого фермента блокирует синтез эстриола из предшественников, что

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

отражается в очень низком уровне эстриола при беременности без каких-либо других признаков неблагополучия плода. Такие беременности часто заканчиваются хирургическим вмешательством в процесс родов, причем рождаются исключительно младенцы мужского пола с признаками ихтиоза, появляющегося вскоре после рождения.

Определение уровня свободного эстриола используют для пренатальной диагностики синдрома Дауна.

Уровень эстриола может снизиться в результате:
- применения кортикостероидов (например, для стимуляции созревания легочной ткани плода)
- применения некоторых антибиотиков.

Уровень эстриола может повыситься в результате:
- почечной недостаточности.

С помощью повторных определений эстриола можно получить более точную информацию о состоянии фетоплацентарной системы.

Показания к проведению исследований

Беременные женщины:

Мониторинг состояния плода в третьем триместре беременности

Диагностика хромосомных аберраций

Методы определения и уровни эстриола в норме

Для анализа эстриола используют те же методы количественного определения, что и для анализа ХГЧ.

Средние концентрации эстриола для пренатальной диагностики нарушений развития плода

Каждой лаборатории рекомендуется установить и постоянно обновлять свои собственные средние значения содержания эстриола.

Неделя беременности	Средняя концентрация эстриола (нмоль/л)
15	4, 3
16	4, 8
17	5, 5
18	6, 4
19	7, 1
20	8, 2
21	10,4
22	13,1

Биологический материал:
- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови

11. Дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАС)

ДГЭАС является невирилизующим андрогеном, который синтезируется надпочечниками и относится к группе 17-кетостероидов. ДГЭАС образуется из сульфата холестерола. Основное количество ДГЭАСкатаболизируется организмом и только 10% его выделяется с мочой. Ежесуточно в кровяное русло выделяется 10–20 мг ДГЭАС (35–70 моль) у мужчин и 3, 5–10 мг (12–35 моль) у женщин. Секреция ДГЭАС не имеет циркадного ритма, для этого стероида нет также спе-

цифических стеродсвязывающих сывороточных белков, поэтому концентрация ДГЭАС не зависит от изменения содержания этих белков в сыворотке крови. Однако ДГЭАС способен связываться с альбумином сыворотки крови человека.

Помимо ДГЭАС в крови циркулирует ДГЭА (дегидроэпиандростерон). ДГЭА синтезируется в основном корой надпочечников и, частично, половыми железами. Он образуется в 4 раза медленнее, чем ДГЭАС у мужчин и в 2 раза медленнее у женщин. Скорость его метаболизма значительно выше, поэтому концентрация циркулирующего ДГЭА может быть в 1000 раз ниже, чем ДГЭАС. Высокая концентрация в крови, длинный период полужизни и высокая стабильность делают ДГЭАС отличным индикатором андрогенсекретирующей функции надпочечников.

Повышенный уровень тестостерона у женщин может иметь надпочечниковое или овариальное происхождение. Результаты определения ДГЭАС позволяют выявить причину гиперандрогении.

Повышенная концентрация ДГЭАС наблюдается только при гиперандрогении надпочечникового происхождения, в частности, при андрогенсекретирующих опухолях надпочечников, двусторонней гиперплазии надпочечников с гиперандрокортицизмом, характеризующимся дефектом 21-гидроксилазы и 11-β-гидроксилазы (синромКушинга).

Показания к проведению исследований:

Опухоли надпочечников

Дифференциальная диагностика овариальных нарушений

Остеопороз

Задержка полового развития

Содержание ДГЭАС в норме

	Минимум (мкг/мл)	Максимум (мкг/мл)
Мужчины (19–59 лет)	35	[illegible]41
Женщины (19–48 лет)	10	333
Женщины (старше 50 лет)	32	204
Дети младше 1 месяца	8, 8	338
Дети 1–9 лет	<5	85
Дети 9–11 лет	<5	98
Дети 11–15 лет	20	263
Дети 15–17 лет	28, 2	238

Биологический материал:
- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови

12. Дегидроэпиандростерон(ДГЭА)

ДГЭА является андрогеном, синтезируемым надпочечниками. Он образуется из 17-гидроксипрогестерона и превращается в вирилизующие андрогены: андростендиол, тестостерон и дигидротестостерон.

Скорость синтеза ДГЭА ниже, чем ДГЭАС, с которым они взаимозаменяемы в процессе периферического метаболизма, кроме того, ДГЭА имеет более короткий период полужизни и быстрее метаболизируется, поэтому его концентрация в крови в 300 раз ниже, чем ДГЭАС.

Подобно кортизолу, содержание ДГЭА в крови имеет циркадный ритм с наиболее высокой концентрацией гормона в утренние часы. Зависимость уровня ДГЭА от фазы менструального цикла практически отсутствует.

В отличие от тестостерона, ДГЭА циркулирует в крови в несвязанном с тестостерон-эстрадиол-связывающим глобулином состоянии, поэтому изменение концентрации связывающего белка не оказывает влияние на уровень ДГЭА

Показания к проведению анализа:

Гирсутизм

Вирилизация

Замедленное половое развитие

Содержание ДГЭА в норме

Возраст (лет)	Девочки (нг/мл)	Мальчики (нг/мл)
0–8	0,3–2, 0	0,3–2,2
8–10	0,5–3, 5	0,3–2,5
10–12	0,5–5, 5	0,3–3, 5
12 – 14	0,6–9, 0	0,9–6, 0

Биологический материал:

- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови.

13. 17α-гидроксипрогестерон

17α-гидроксипрогестерон (17 ОН-Р) является стероидом, участвующим в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Он синтезируется из прогестерона и 17α-гидроксипрегненолона корой надпочечников, яичниками и яичками, циркулирует в крови в свободном или связанном состоянии с двумя белками – с альбумином и транскортином. Период полужизни 17 ОН-Р составляет несколько минут, он метаболизируется печенью и выделяется с мочой в форме прегнантриола.

Небольшое количество 17 ОН-Р синтезируется яичниками во время фолликулярной фазы. Его концентрация увеличивается во время лютеиновой фазы и остается постоянной до ее окончания. Если оплодотворения не происходит, его концентрация уменьшается. Если происходит имплантация оплодотворенной яйцеклетки, желтое тело продолжает выделять 17 ОН-Р.

17 ОН-Р является важным компонентом в синтезе гормонов надпочечников. Энзиматические нарушения в синтезе гормонов приводят к развитию адреногенитального синдрома.

Показания к проведению анализа:

Врожденная гиперплазия надпочечников в результате ферментной недостаточности

- недостаточность 21-гидроксилазы у новорожденных
- частичная или поздняя ферментная недостаточность (уровень 17 ОН-Р в норме или повышен)
- Бесплодие.

Содержание 17 ОН-Р в норме

		Концентрация (нг/мл)	Концентрация (нмоль/л)
Мужчины		0.04 – 3. 90	0.12 – 11.8
Женщины	фолликулярная фаза	0,07–1,09	0,21 –3,30
	лютеиновая фаза	0.04–3.30	0.12 –10.0
Женщины в менопаузе		0,04–2,38	0,12 – 7, 20

Биологический материал:

- сыворотка крови
- гепаринизированная плазма крови.

14. Тиреотропный гормон (ТТГ)

Роль ТТГ в регулировании функции гипофизарно-тиреоидной системы

ТТГ является гликопротеином с молекулярным весом около 28 кДа, который секретируется передней долей гипофиза. Его поступление в кровяное русло контролируется гипоталамическим трипептидом ТРГ (тиреотропин-рилизинг-гормоном).

Основной функцией ТТГ является регуляция синтеза и секреции тиреоидных гормонов. Когда система гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа функционирует нормально, то снижение уровня тиреоидных гормонов приводит к повышению концентрации ТТГ и увеличению секреции Т3 и Т4, и наоборот, при избыточном количестве тиреоидных гормонов происходит подавление секреции ТТГ (принцип обратной связи).

Секреция ТТГ имеет пульсирующий характер, который подчиняется циркадному ритму с максимальным выбросом гормона в ночные часы. Циркадные изменения секреции ТТГ незначительны, но иногда необходимо повторное проведение анализа, если полученные результаты не соответствуют параметрам других исследований и клинической картине.

Клиническое значение определения уровня ТТГ в диагностике заболеваний тиреоидного профиля

- При первичном гипотиреозе наблюдается снижение концентрации тиреоидных гормонов и патологическое увеличение секреции ТТГ.
- При вторичном гипотиреозе прекращается секреция ТТГ гипофизом. Щитовидная железа получает малое количество стимулов для секреции Т3 и Т4.
- ТРГ-стимулирующий тест используют для дифференциации первичного и вторичного гипотиреоза.
- При гиперфункции щитовидной железы частично или полностью подавляется секреция ТТГ. Высокочувствительные методы способны дифференцировать подавленную и нормальную секрецию ТТГ.
- Когда секреция ТТГ подавляется частично, для постановки правильного диагноза необходимо проведение ТРГ-стимулирующего теста.
- Нормальный базальный уровень ТТГ у негоспитализированных пациентов исключает возможность наличия гипертиреоза и первичного гипотиреоза. У беременных женщин и женщин, принимающих контрацептивы для предотвращения овуляции, нормальный уровень ТТГ и повышенные уровни Т3 и Т4 имеют место при эутиреозе.

При нормальном уровне ТТГ вероятность наличия первичного гипотиреоза или гипертиреоза у лежачих больных очень низка.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

В случае, когда концентрация ТТГ находится в диапазоне от 0,1 до 0,3 мМЕ/л или от 3, 5 до 10 мМЕ/л, необходимо провести анализ свободных фракций тиреоидных гормонов. Если полученные результаты не позволяют сделать однозначный вывод, проводят ТРГ-тест.

Патологический уровень ТТГ (ниже 0,1 или выше 10 мМЕ/л) параллельно с повышенными уровнями Т4 (FT4) и/или Т3 (FT3) в сыворотке крови имеют место при гипертиреозе, пониженный уровень Т4 (FT4) подтверждает наличие гипотиреоза.

Диагностическая чувствительность теста в случае гипертиреоза обычно значительно ниже (например, при неадекватной стимуляции).

При наличии нормальных концентраций Т4 (FT4) и Т3 (FT3) продукция ТТГ может нарушаться:

- рассеянными автономными клетками или их скоплениями, которые можно детектировать с помощью сцинтиграфии (предклиническая или латентная форма гипертиреоза);
- у тяжелобольных или пациентов, проходящих интенсивный курс лечения.

У пожилых людей часто наблюдаются пониженные уровни ТТГ (ниже 0,1 мМЕ/л). В этих случаях необходимо также принимать во внимание низкую чувствительность к стимуляции.

Биологический материал:
- сыворотка крови,
- плазма крови,
- 1 капля цельной крови (ТТГ скрининг в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге).

Базальные уровни ТТГ, референсные величины

Концентрация ТТГ (мМЕ/л)	Диагноз
ниже 0,1	Гипертиреоз с подавленной регуляцией гипофизарно-тиреоидной системы при повышенных концентрациях FT4 или FT3
0,1 –0,3	Нижняя граничная концентрация. Необходимо проведение ТРГ-теста для подтверждения или исключения наличия латентной или острой формы гипертиреоза.
0,3–3, 5	Эутиреоидный диапазон. Нет необходимости в проведении ТРГ-теста. Могут проявляться функциональные нарушения. Однако автономные тиреоидные клетки могут присутствовать без наличия клинических симптомов.
3, 5–10	Верхняя граничная концентрация. Необходимо проведение ТРГ-теста для подтверждения или исключения латентной формы гипотиреоза. Дефекты усвояемости йода, ярко выраженная недостаточность йода, состояние после терапии радиоактивным йодом или операции на щитовидной железе. Опухоли гипофиза, продуцирующие ТТГ.
выше 10	Первичный гипотиреоз. Опухоли гипофиза, продуцирующие ТТГ.

Референсные величины

Скрининг по капле крови	ниже 20 мМЕ/л
Дети и взрослые	0,3 – 3, 5 мМЕ/л

Аномальные уровни ТТГ

Пониженные: общие заболевания в пожилом возрасте, акромегалия, синдром Кушинга, психогенная анорексия, вторичная аменорея, задержка полового развития, синдром Клайнфельтера, эндогенные депрессии, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, тяжелые общие заболевания; прием лекарственных препаратов: кортикоидов, апоморфина, дофамина, верапамила, дифенилгидантоина, гепарина.

Повышенные: после тяжелых физических нагрузок, диагностических тестов с использованием ^{131}I, приема лекарственных препаратов: амиодарона, хлорпромазина, галоперидола, метоклопрамида, йод-содержащих препаратов.

Показания к определению ТТГ:

Диагностика нарушений функции щитовидной железы

Различные виды гипотиреоза

Гипертиреоз

Мониторинг диагностического подавления

Наблюдение за состоянием пациента после заместительной терапии

Скрининг врожденного гипотиреоза

Внимание: ТРГ-тест должен проводиться дополнительно в случае нарушения функции гипофизарно-тиреоидной системы, при подавлении секреции ТТГ и при отсутствии клинических симптомов.

Скрининг врожденного гипотиреоза

На пятом дне жизни ребенка проводят определение уровня ТТГ в сыворотке крови или пятне крови на фильтровальной бумаге.

Если уровень ТТГ превышает 20 мМЕ/л, необходимо провести повторный анализ нового образца крови. При концентрации ТТГ в диапазоне от 50 до 100 мМЕ/л существует высокая вероятность наличия заболевания. Концентрации выше 100 мМЕ/л являются типичными для врожденного гипотиреоза.

Контроль уровня ТТГ в период лечения

Секреция ТТГ подавляется во время стандартной терапии с применением L-тироксина или в течение постоперационной заместительной терапии. Нормальные или повышенные уровни ТТГ свидетельствуют о неадекватной дозе препарата, неверно проводимой гормональной терапии, периферической резистентности к тиреоидным гормонам или наличии антител к антигенам щитовидной железы.

В ходе заместительной терапии при гипотиреозе оптимальный уровень ТТГ находится в пределах нижних граничных значений референсных величин.

Во время лечения тиреостатическими препаратами концентрация ТТГ должна соответствовать референсным величинам, а нормальный ответ на стимуляцию ТРГ указывает на эффективность лечения.

Образцы крови для анализа нужно брать через 24 часа после последнего приема препарата.

ТРГ-стимулирующий тест

Клиническое значение проведения теста, его применение

Базальные уровни ТТГ в пределах 0,3–3, 5 мМЕ/л свидетельствуют об отсутствии нарушений тиреоидного плана, нет необходимости в проведении ТРГ-теста. При концентрации ТТГ 0,1–0,3 мМЕ/л или 3, 5–10 мМЕ/л необходимо проведение

ТРГ-стимулирующего теста для выявления скрытых форм нарушений функции щитовидной железы.

Тест (внутривенный, назальный, оральный):

- внутривенно 200 мкг (400 мкг) ТРГ, детям – по 7 мкг на кг веса тела. Кровь берут сразу же и через 30 мин. для определения базального и стимулированного уровня ТТГ.
- 2 мг ТРГ назально. Повторное взятие образца крови на ТТГ проводят через 2 часа после введения ТРГ.
- 40 мг ТРГ орально. Повторное взятие образца крови проводят через 3–4 часа.

Противопоказания:

Ранние стадии беременности.

Побочные эффекты:

После внутривенного введения ТРГ в течение не более 3 минут у пациента может возникнуть ощущение жара, тошноты, учащенное сердцебиение, головокружение, повышение внутричерепного давления, позывы к мочеиспусканию.

Влияние ТРГ-теста на уровень ТТГ

Во время длительного гипертиреоза или подавляющей гормональной тиреоидной терапии ответ организма на ТРГ-стимуляцию может быть ярко выраженным. Обычно это происходит на фоне повышенных базальных уровней ТТГ.

ТРГ-тест можно повторять не ранее, чем через 8–10 дней, так как стимуляция может быть ингибирована предыдущим тестом.

При внутривенном или назальном введении ТРГ наблюдаются незначительные изменения базального уровня ТТГ при существенных изменениях стимулированного уровня ТТГ. Этого не происходит при принятии ТРГ орально.

Диагностические величины для ТРГ-стимулирующего теста

ТТГ (мМЕ/л)	Диагноз
Повышение концентрации менее, чем в 2	Отсутствие ответа и одновременно: уровни Т3 и Т4 в норме при клиническом эутиреозе с пониженным периферическим метаболизмом могут иметь место при различных тиреоидных нарушениях, включая нарушения регуляторной функции гипофизарно-тиреоидной оси, ранние стадии Базедовой болезни, при тиреоидной гормональной терапии. повышенные уровни Т3 и Т4 имеют место при острых формах гипертиреоза или после соответствующей дозы гормонов при заместительной терапии. пониженные уровни Т3 и Т4 имеют место при вторичном гипотиреозе.
Повышение концентрации в 2–25 (орально – до 30)	Оптимальный ответ на стимуляцию. При уровнях Т3 и Т4 в норме возможны нарушения функции щитовидной железы.
Повышение концентрации более чем в 25 (орально – более чем в 30)	Чрезмерный ответ на стимуляцию и одновременно: нормальные уровни Т3 и Т4 свидетельствуют о скрытой форме гипотиреоза, нарушениях усвояемости йода, чрезвычайном недостатке йода в пище, начальной стадии хронического тиреодита. пониженные уровни Т3 и Т4 наблюдаются при остром гипотиреозе

15. Тиреоидные гормоны

К тиреоидным гормонам относятся: тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3) и реверс-трийодтиронин(RT3). Основная часть циркулирующих в крови гормонов находится в комплексе с гормон-связывающими белками. Этот комплекс не обладает биологической активностью, и только свободные формы гормонов могут поглощаться тканями-мишенями.

Общая концентрация гормонов (ТТ3 и ТТ4) обладает диагностическим значением только в тех случаях, когда связывающая способность белков остается постоянной (она может изменяться после принятия некоторых лекарств, во время тяжелых общих заболеваний). В противном случае клинические симптомы не совпадают с лабораторными данными. Поэтому более показательным является определение индекса тироксина (FTI) или определение свободных фракций тиреоидных гормонов (FT3 и FT4).

Концентрация общего Т4 зависит от скорости его выведения и связывающей способности транспортных белков. Для точной оценки функции щитовидной железы необходимо учитывать факторы, влияющие на связывающую способность белков. К этим факторам относятся:

- концентрации тироксин-связывающего глобулина (TBG), тироксин-связывающего преальбумина (TBPA) и альбумина,
- изменение связывающей способности аномальных белков,
- интерференция (обычно лекарственных препаратов).

Способность тиреоидных гормонов связываться с белками сыворотки крови

Белки сыворотки крови	Т4 (%)	Т3 (%)
Альбумин	4	33
Преальбумин (TBPA)	18	27
Глобулин (TBG)	78	40
Свободный гормон	0,02 – 0,05	0,1 –0,3

15.1. Тироксин, Т4 (общий – ТТ4, свободный – FT4)

Клиническое значение определения уровня Т4

Уровни Т4 являются основным аналитическим параметром, дающим более четкое представление о функции щитовидной железы, чем уровни Т3.

Только 0,02–0,05% Т4 циркулирует в крови в несвязанном с белками состоянии. Концентрация Т4 зависит не только от соотношения скорости секреции и распада, но и от изменения связывающей способности белков (TBG, TBPA и альбумина).

Уровень FT4 является более надежным параметром, чем уровень ТТ4, так как только свободная форма гормона является биологически активной.

При гипертиреозе уровни Т4 и/или Т3 повышены, а уровень ТТГ – понижен.

При «изолированном» Т3 гипертиреозе, уровни FT4 могут быть повышены, а уровни ТТ4 не превышают пределов нормы.

На начальной стадии гипотиреоза уровни FT4 понижаются раньше уровней общего Т4. Диагноз подтверждается в случае повышения уровней ТТГ или чрезмерного ответа на ТРГ-стимуляцию.

Повышенные уровни FT4 не всегда свидетельствуют о нарушениях функции щитовидной железы. Это может быть следствием приема некоторых лекарст-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

венных препаратов или тяжелых общих заболеваний. В этом случае необходимо проведение дополнительных тестов (общТ4, ТТГ, ТРГ-тест, TBG).

Биологический материал:

- сыворотка крови
- плазма крови.

Диагностическая ценность определения уровня Т4

Уровни FT4 или ТТ4	Диагноз
в норме	нормальная функция щитовидной железы, эндемический зоб в результате недостатка йода с периферическим эутиреозом подавляющая терапия (нижний предел референсных величин) заместительная терапия скрытая форма гипертиреоза, напр., локализированные или рассеянные автономные клетки на ранних стадиях, Базедова болезнь скрытая форма гипотиреоза
повышенные	Гипертиреоз автономная аденома или рассеянные автономные клетки Базедова болезнь ранняя стадия подострого тиреоидита или болезни Хашимото острый гипертиреоз подавляющая терапия прием лекарств, содержащих йод (напр., рентгеноконтрастных препаратов) опухоли гипофиза
пониженные	Гипотиреоз – первичный, напр., при хроническом тиреоидите, после операции по удалению зоба или приема лекарств, содержащих йод – тиреостатическая терапия – генетические формы – ярко выраженный дефицит йода – вторичный (гипофизарный) гипотиреоз

Уровни Т4 в норме

Возраст	Общий Т4		FT4	
	мкг/л	нмоль/л	нг/л	пмоль/л
1–2 дня	107 –258	138 – 332	16–38	21 –49
3–30 дней	78–197	100–254	15–30	19–39
1–12 месяцев	54–138	69–178	11 – 18	14–23
1–7 лет	53–123	68–158	9–17	12–22
7–13 лет	60 – 111	77–143	9–17	12–22
13–18 лет	49–107	63–138	9–18	12–23
взрослые	55–110	77–142	8–18	10–23

Коэффициент перевода концентраций: мкг/л x 1,287 = нмоль/л
нг/л x 1,287 = пмоль/л

Показания к определению уровня Т4

Диагностика гипер- или гипофункции щитовидной железы. Наблюдение за состоянием больного во время лечения, в частности при подавляющей или тиреостатической терапии.

Контроль уровня Т4 в период лечения

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии L-тироксином уровни Т4 не являются клинически значимыми. Рекомендуется проводить определение уровней Т3.

При гипотиреозе L-тироксин способствует повышению уровней ТТГ и Т4 до нормы. Повышенные концентрации общТ4 и FT4 (концентрация ТТГ в районе нижнего предела нормы) наблюдаются при выборе адекватной заместительной терапии.

Во время тиреостатической терапии уровни Т4 в районе верхнего предела нормы имеют место при выборе адекватной поддерживающей дозы.

Образцы крови на анализ берут через 12 или, предпочтительно, через 24 часа после последнего введения препарата.

15.2. Трийодтиронин, Т3 (общий – ТТ3, свободный – FT3)

Клиническое значение определения Т3

Только 0,1–0,3% Т3 циркулирует в крови в свободном состоянии, в то время как приблизительно 98, 8% Т3 связано с сывороточными белками. Поэтому концентрация ТТ3 зависит от связывающей емкости транспортных белков. Аффинность Т3 к сывороточным белкам в 10 раз ниже, чем Т4. Поэтому уровень FT3 имеет не такое большое диагностическое значение, как уровень FT4.

Функцию щитовидной железы можно оценить с помощью определения как ТТ3, так и FT3. Определение FT3 по сравнению с ТТ3 имеет лишь небольшие преимущества.

Т4 превращается в Т3 в периферических тканях. Если этот процесс замедляется, уровни ТТ3 и FT3 снижаются. Причинами снижения могут быть следующие факторы:

- тяжелые общие заболевания;
- прием лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, пропранолола, амиодарона);
- преклонный возраст.

При дефиците йода наблюдается компенсаторное повышение уровней ТТ3 и FT3. При гипотиреозе уровни ТТ3 и FT3 могут длительное время находиться в районе нижнего предела нормы, так как повышенное периферическое превращение Т4 в Т3 компенсирует потерю Т4.

Определение уровней ТТ3 и FT3 проводят при:

- дифференциальной диагностике Т3 гипертиреоза (10% всех случаев);
- начальной стадии гиперфункции, в частности автономных клеток;
- рецидив гипертиреоза, симптоматическое повышение уровня Т3;
- острый гипертиреоз после подавляющей терапии L-тироксином.

У пожилых людей уровни Т3 на 10–50% ниже, чем у молодых. Это происходит в результате снижения скорости периферического превращения Т4 в Т3 (у мужчин старше 60 и у женщин старше 70 лет).

Во время беременности (особенно в ходе 3го триместра) концентрация Т3 может возрастать в 1,5 раза от величин в норме. После родов уровень Т3 нормализуется в течение недели.

Интерпретация результатов анализа Т3

Уровень ТТ3 или FT3	Диагноз
В норме	– эутиреоз – скрытые функциональные дефекты – гипотиреоз, компенсируемый повышенным превращением Т4 в Т3
Повышенный	гипертиреоз, непропорциональное повышение относительно Т4 в 5–10 % случаев повышен только уровень Т3 (Т3 гипертиреоз) нарушение связывающей емкости белков (FT3 в норме) прием лекарств, содержащих трийодтиронин
Пониженный	гипотиреоз, компенсирующее повышение уровня Т3, в скрытой форме длительнаятиреостатическая терапия хронические тяжелые заболевания, возрастное снижение превращения Т4 в Т3, так наз. синдром пониженного уровня Т3 с параллельным повышением реверс-Т3 (RT3).

Уровни Т3 в норме

Возраст	ТТ3		FT3	
	мкг/л	нмоль/л	нг/л	пмоль/л
1–2 дня	0,8–2,6	1,2–4, 0		
3–30 дней	0,7–2, 0	1, 1 –3,1		
1–12 месяцев	1, 1–2,3	1,7–3, 5		
1–7 лет	1,2–2, 0	1,8–3,1		
7–13 лет	1, 1 –2, 0	1,7–3,1		
13–18 лет	1,0–1,8	1,5–2,8		
взрослые	0,9–1,8	1,4–2,8	1,6–3, 8	2,5–5, 8

Коэффициент перевода концентраций: мкг/л х 1,54 = нмоль/л
нг/л х 1,54 = пмоль/л

Биологический материал:
– сыворотка крови
– плазма крови.

Показания к определению уровня Т3

При подозрении на гипертиреоз (при нормальном уровне Т4) или при нарушениях связывающей емкости белков.

Контроль уровня Т3 в период лечения

Во время стандартного лечения зоба или послеоперационной заместительной терапии L-тироксином уровни ТТГ и Т3 измеряют для предотвращения передозировки.

При лечении гипотиреоза L-тироксином повышение уровня Т3 выражено значительно меньше по сравнению с Т4. При введении больших доз L-тироксина ТТГ подавляется до недетектируемых значений. Для исключения передозировки лекарственных препаратов проводят контроль уровня Т3, который должен находиться в пределах нормы.

В начале курса тиреостатического лечения гипертиреоза уровни Т3 возрастают в результате компенсации Т3.

Образцы крови для анализа на ТТ3 и FT3 берут через 12 или, предпочтительно, через 24 часа после последнего введения препарата.

15.3. Реверс Т3 (RT3)

Не обладающий биологической активностью RT3 образуется в качестве побочного продукта превращения Т4 в Т3.

Во время тяжелых общих заболеваний уровень Т3 может снижаться, а уровень RT3 быстро возрастает. Это состояние, синдром низкого уровня Т3, может наблюдаться у новорожденных, взрослых людей с тяжелыми общими заболеваниями, при печеночной недостаточности, после приема некоторых лекарственных препаратов (кортикостероидов, противоаритмических средств, β-блокаторов). Через некоторое время может последовать снижение уровня Т4, в то время как уровень FT4 остается в норме или повышается.

Коэффициент ТТ3/RT3 является важным параметром ухудшения состояния пациента. Уровень RT3 не является важным параметром для рутинной диагностики заболеваний тиреоидного профиля.

Биологический материал:
– сыворотка крови,
– плазма крови.

Показания: Диагностика синдрома низкого уровня Т3.

Уровни RT3 в норме

RT3	0,10–0,30 мкг/л (0,15–0,50 нмоль/л)

Коэффициент перевода концентраций: мкг/л х 1,54 = нмоль/л

16. Тироксин-связывающий глобулин (TBG)

Параллельные анализы TBGи ТТ4 проводят для диагностики наследственной дислипопротеинемии и некоторых других заболеваний тиреоидного профиля. Для постановки диагноза используют коэффициент ТТ4/TBG.

Биологический материал:
– сыворотка крови,
– плазма крови.

Уровни TBG в норме

TBG	13–30 мг/л (220–510 нмоль/л)

Коэффициент перевода концентраций: мкг/л х 17 = нмоль/л.

Функциональное состояние	Коэффициент ТТ4/TBG
Эутиреоз	4, 3 ±1,2
Гипотиреоз	1, 1 ±0,9
Гипертиреоз	11,2 ±3, 6

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

17. Тиреоглобулин (ТГ)

Тиреоглобулин человека является гликопротеином, содержащим йод, с молекулярным весом 303 кДа. Приблизительно 70% молекулы состоит из одинаковых субъединиц, остальная часть (30%) структурно гомологичнаацетилхолинэстеразе. Этот фермент имеет важное значение для секреции Т3 и Т4.

ТГ синтезируется при нормальных условиях в фолликулах щитовидной железы, его секрецию контролирует ТТГ. Период полужизни ТГ в плазме крови – 3–4 дня.

Уровень ТГ может быть повышен при различных заболеваниях тиреоидного профиля. Исследование уровней ТГ имеет самое большое значение при карциноме щитовидной железы.

При дифференцированной карциноме щитовидной железы уровень ТГ сильно повышается, в то время как при недифференцированной карциноме он повышается редко.

Биологический материал:

– сыворотка крови,

– плазма крови.

Показания:

Карцинома щитовидной железы (за исключением миелокарциномы)

Метастазы в легких невыявленного происхождения

Костные метастазы невыявленного происхождения

Патологическая ломкость костей

Уровни ТГ в норме

Концентрация ТГ	< 60 нг/мл

Примечание: ложноотрицательные результаты могут быть вызваны присутствием антител к тиреоглобулину, поэтому уровень антител к ТГ измеряют параллельно с ТГ.

18. Тиреоид-специфические антитела

Заболевания щитовидной железы являются наиболее распространенными эндокринологическими заболеваниями. Большинство гипо- и гиперфункций является аутоиммунными заболеваниями. Помимо ТТГ, Т3 и FT4 уровни аутоантител являются наиболее важными диагностическими параметрами.

18.1. Аутоантитела к рецептору ТТГ (a-RТТГ, TRAK)

Антитела к рецептору ТТГ можно разделить на 4 группы:

- Антитела, связывающиеся с рецептором и имитирующие функцию ТТГ (тиреоид-стимулирующий иммуноглобулин-TSI, тиреоид-стимулирующие антитела).
- Если антитела связываются с рецептором с большей аффинностью, чем природный лиганд (ТТГ), тиреоидные клетки постоянно стимулируются (тиреоидный стимулятор длительного действия – LATS), и уровни Т3 и Т4 возрастают.
- ТТГ стимулирует рост клеток, а также этот эффект может быть индуцирован аутоантителами (антитела, стимулирующие рост щитовидной железы – TGABили иммуноглобулин, стимулирующий рост щитовидной железы – TSI). Не установлено, связываются ли антитела, стимулирующие рост, с одним и тем же эпитопом молекулы, что и гормон-индуцированные антитела, или их различные эффекты обусловлены разницей в аффинности связывания.
- Последняя группа антител снижает биологическую активность ТТГ и блокирует стимуляцию щитовидной железы (связывающиеся с рецептором ингибирующие антитела – TBAB или тиреоидсвязывающиеся ингибирующие антитела – TBI). В результате клетки щитовидной железы становятся нечувствительными к ТТГ.

TGAB/TSIи TBAB/TBIIопределяют с использованием клеток или проб ткани щитовидной железы животных.

Рецептор ТТГ является гликопротеином с молекулярной массой 85 кДа, локализированным на мембране тиреоидных клеток. ТТГ, связанный с рецептором, активирует аденилатциклазу внутриклеточных мембран. Ген рецептора к ТТГ, локализованный в 14-й хромосоме, удалось клонировать и определить аминокислотную последовательность рецептора. Два главных эпитопа молекулы рецептора, состоящие из 24 и 29 аминокислотных остатков, расположены на наружной поверхности клеточной мембраны.

Антитела к рецептору ТТГ (a-RТТГ) были получены у животных, иммунизированных антителами к ТТГ. Часть этих антител может имитировать ТТГ и связываться с рецептором ТТГ, а другая часть связывает свободный ТТГ в сыворотке крови.

Показано, что продукция антител может индуцироваться при вирусной инфекции или при связывании вируса с рецептором.

Определение a-RТТГ используют при диагностике Базедовой болезни. В начальной стадии гипертиреоза a-RТТГ обнаруживаются в 80–85% случаев, на более поздних стадиях заболевания уровень антител снижается на 40–60%. У пациентов с эутиреоидным зобом, острым, подострым и хроническим тиреоидитома-RТТГ наблюдаются только в 10% случаев.

Биологический материал:

– сыворотка крови

Показания:

гипертиреоз (типа Базедовой болезни)

эутиреоидный зоб (все стадии гиперплазии щитовидной железы, кроме узелковой формы Базедовой болезни)

гипертиреоз у новорожденных

18.2. Аутоантитела к тиреоиднойпероксидазе (анти-ТПО). Аутоантитела к тиреоидныммикросомальным антигенам (анти-ТМ)

Антитела к тиреоидныммикросомальным антигенам в основном представлены антителами к ТПО. Ген анти-ТПО расположен во 2ой хромосоме. Он кодирует 2 белка (анти-ТПО1 и анти-ТПО2), которые различаются по посттранскрипционной модификации мРНК. Анализ на Анти-ТПО является более показательным в случае диагностики Базедовой болезни, чем определение анти-ТМ.

Высокая концентрация антител к ТПО (и к ТГ) наблюдается при хроническом аутоиммунном тиреоидите (чувствительность 90–100%) и в начальной стадии тиреоидитаХашимото. Уровни этих антител повышаются также при Базедовой болезни (60–70%), с их помощью можно прогнозировать течение болезни.

Антитела к ТПО присутствуют в крови 5% здоровых мужчин и 10% здоровых женщин в возрасте до 50 лет.

Биологический материал:
- сыворотка крови,
- плазма крови.

Показания:

хронический тиреоидит (типа Хашимото)

гипертиреоз у новорожденных

гипертиреоз (Базедова болезнь)

эутиреоидный зоб (компенсированная стадия Базедовой болезни; одновременное определение а-RTTГ)

18.3. Аутоантитела к тиреоглобулину (анти-ТГ)

Тиреоглобулин по неизвестным причинам является сильным аутоантигеном. Специфические антитела к ТГ изотипаIgMчасто обнаруживаются в крови здоровых людей. Антитела IgGк ТГ являются маркером аутоиммунного хронического тиреоидита (типа Хашимото).

Высокие уровни анти-ТГ (а также анти-ТПО) характерны для тиреоидита Хашимото. Уровни этих антител тщательно измеряют во время наблюдения за ходом болезни.

В редких случаях при тиреоидитеХашимото и гипертиреозе наблюдаются высокие уровни анти-ТГ, анти-ТПО и а-RTTГ. Уровни анти-ТГ и анти-ТПО обычно понижены при Базедовой болезни без лимфоцитарной инфильтрации.

Биологический материал:
- сыворотка крови,
- плазма крови.

Показания:

хронический тиреоидит (типа Хашимото)

гипертиреоз у новорожденных

гипертиреоз (Базедова болезнь, узелковая форма)

эутиреоидный зоб (компенсированная стадия Базедовой болезни; одновременное определение а-RTTГ)

18.4. Показания к определению тиреоид-специфических антител

Заболевание	а-RTTГ		анти-ТПО		анти-ТГ	
	RIA		ELISA/RIA		ELISA/RIA	
	о/ /О	(МЕ/л)	%	(МЕ/л)	%	(МЕ/л)
ТиреоидитХашимото	менее 10	15-25	90–95	более 1000	50	менее 5000
Гипотиреоз (не аутоиммунной природы)	менее 10	15–400	10–40	менее 1000		
Базедова болезнь (начальная стадия)	80–85	менее 50	70–75	300–10000	30	менее 1000
Базедова болезнь (прогрессирующая стадия)	40–60	15–70	60–70	150–1000	20	менее 1000
Диффузный или узловой зоб (эутиреоз)	менее 10	15–25	10–20	менее 1000	5	менее 1000
Узловой тиреотоксический зоб	менее 10	15–25				
Аденома	менее 10	15–25	15–25	менее 1000	10	400
Карцинома щитовидной железы	10	15–50	10–25	менее 1000		
Здоровые пациенты	менее 5	15–25	1–5	менее 5000	1–5	менее 200

18.5. Аутоантитела к Т3 и Т4

Значительно повышенные или пониженные уровни FT3 и FT4, особенно у пациентов с эутиреозом без клинических симптомов, определенно указывают на наличие аутоантител к Т3 или Т4, что имеет место приблизительно в 40 случаях из 100 000. В 70% этих случаев повышены также уровни анти-ТПО и анти-ТГ. Возможно, аутоантитела к Т3 и Т4 встречаются чаще, но не могут быть обнаружены из-за того, что антиген находится в связанной форме. У 30% пациентов с положительными результатами анализа на анти-ТГ присутствуют также антитела к Т3, но их уровень можно определять только после расщепления иммунокомплексов.

Анти-Т3 и Т4 представляют собой субклассы антител к ТГ. Их определение проводят в тех же случаях, что и определение анти-ТГ, т.е. при подозрении на тиреоидитХашимото и Базедову болезнь.

Экспериментально секрецию анти-Т3 и анти-Т4 можно получить иммунизацией животных ТГ. Большинство анти-Т3 и анти-Т4 лучше распознают Т3 и Т4 в комплексе с пептидами, чем свободные формы Т3 и Т4. Так как константа ассоциации этих комплексов невысока, то функцию пептидов можно рассматривать как транспортную. Комплексы Т3 и Т4 с пептидами легко метаболизируются.

Биологический материал:
- сыворотка крови,
- плазма крови.

18.6. Коллоидный антиген II (КА II)

Коллоидный антиген II измеряют с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции в срезах ткани щитовидной железы. Молочное и гомогенное окрашивание указывает на наличие антигена.

Этот антиген присутствует у 50% матерей новорожденных с гипотиреозом. 30% таких новорожденных являются КА II-положительными. КА II детектируется до 3–5-го года жизни.

20. Кортизол.

Кортизол – основной глюкокортикоидный гормон, синтезируемый корой надпочечников. Его секреция стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ) и управляется кортиколиберином (кортикотропин рилизинг фактор, CRF), который выделяется гипоталамусом. В крови кортизол, в основном, связан с транскортином (кортикостероидсвязывающий глобулин, CBG), но также с альбумином и тестостерон- эстрадиолсвязывающим глобулином (TEBG). Менее 10% кортизола в циркулирующей крови находится в физиологически активной свободной форме и выделяется мочой в неметаболизированном виде.

Суточная секреция кортизола составляет 10–20 мг, достигая максимума между 7–9 часами утра и 16–18 часами.

Кортизол является стрессовым гормоном, который защищает организм от любых резких изменений физиологического равновесия, воздействуя на метаболизм углеводов, белков и липидов, а также на электролитный баланс.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Уровни кортизола в норме.

Рекомендуется определять уровень кортизола как в сыворотке крови, так и в плазме. Уровни кортизола, полученные с помощью иммунохимического метода, составляют:

	нмоль/л	нг/мл
Утро	250–650	91–235
Вечер	50–280	18–101

Оптимальное время для взятия проб крови – между 7–9 часами утра и 16–18 часами.

Пересчет концентрации из нмоль/л в нг/мл производится путем умножения концентрации в нмоль/л на коэффициент 0,362.

Показания:

Для подтверждения диагноза и для дифференциальной диагностики необходимо определять количество кортизола в суточной моче, суточный профиль или проводить тест с нагрузкой. Увеличение уровня кортизола может быть обусловлено увеличением секреции АКТГ (центральная форма), аденомой или гиперплазией надпочечников (периферическая форма).

- синдромКушинга;
- острая инфекция, шок, стресс, лечение эстрогенами, применение амфетамина;
- некоторые злокачественные заболевания (эктопическая секреция), например, опухоли легких, поджелудочной железы, тимуса;
- болезньАддисона;
- аутоиммунные заболевания;
- недостаточность гипофиза;
- длительное лечение кортикоидами;
- дефицит некоторых ферментов (в основном, 21-гидроксилазы), которые важны для биосинтеза кортизола.

Для дифференциальной диагностики врожденных синдромов рекомендуется дополнительно провести определение ДГЭАС и 17-гидроксипрогестерона.

Примечания. Секреция кортизола возрастает или в результате прямого действия коры надпочечников или за счет увеличения уровня транспортных белков.

Увеличение секреции кортизола	Увеличение уровня CBG
Спонтанный синдром Кушинга	Лечение эстрогенами
Физическая нагрузка	Беременность
Страх	Гипертиреоз
Депрессия	Сахарный диабет
Голодание	Гематологические заболевания
Психогенная анорексия	
Алкоголизм	
Хроническая почечная недостаточность	

Материал:

- моча (сбор мочи в течение 24 часов, добавить 10 г/л борной кислоты);
- сыворотка крови;
- плазма крови (использовать тест-пробирки с EDTA или гепарином).

21. Альдостерон.

Альдостерон – основной минералокортикоидный гормон, секретируемый корой надпочечников. Он обладает двумя важными биологическими функциями:

1) поддерживает активное поглощение натрия и элиминацию ионов калия и водорода с мочой в дистальных почечных канальцах;

2) действует на внеклеточный обмен, влияя на метаболизм воды.

Существует три механизма высвобождения альдостерона: система ренин-ангиотензин;калиемия и АКТГ. Секреция альдостерона регулируется, в основном, ренином, и его синтез индуцируется:

- гиповолемией со сниженным кровотоком;
- гипонатремией;
- ортостатизмом.

Уровни альдостерона в норме.

А) в сыворотке или плазме крови:

а) у взрослых:

8–172 пкг/мл (в положении лежа); 30–355 пкг/мл (в положении стоя);

б) у детей:

новорожденных – 300–1900 пкг/мл;

от 1 месяца до 2 лет – 20–1100 пкг/мл;

от 3 до 16 лет – 12–340 пкг/мл;

В) в моче: 1,4–20 мг/24 часа.

Показания:

- синдромКонна;
- - дифференциальная диагностика первичного или вторичного гиперальдостеронизма;
- дифференциальная диагностика гипертензии;
- диагностика почечной недостаточности;
- контроль при лечении сердечной недостаточности и ингибиторами АПФ.

Материал:

- сыворотка крови;
- плазма крови (с использованием пробирок с гепарином или EDTA);
- моча (сбор мочи в течение 24 часов, добавить 10 г/л борной кислоты).

22 Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (кортикотропин, АКТГ) полипептидный гормон, вырабатываемый передней долей гипофиза, имеющий молекулярную массу 4500 D.

Адренокортикотропный гормон является важнейшим стимулятором синтеза гормонов коры надпочечников.

В клинической и экспериментальной практике используется аналог АКТГ – синтетический полипептид «Синаксен»

Физиологическое действие АКТГ на кору надпочечников проявляется в гипертрофии и гиперплазии пучковой зоны, в усилении синтеза глюкокортикоидов

и окислительного фосфорилирования в ее клетках, повышение скорости синтеза белков и активировании гликогенолиза. Кроме того, АКТГ влияет на скорость кровотока в надпочечниках, синтез и накопление холестерина, скорость обмена стероидов.

Наряду с прямым влиянием АКТГ на надпочечники известно и его вненадпочечниковое действие. После внутреннего введения АКТГ изменяется обмен жиров и в крови накапливаются ненасыщенные жирные кислоты, развивается гипогликемия, увеличивается содержание гликогена в печени и мышцах, а также меняется аминокислотный состав крови. Из крови АКТГ захватывается паренхиматозными органами и быстро разрушается.

Метод РИА

Исследуемый материал.

- Собрать кровь в силиконизированные стеклянные или пластиковые пробирки с ЭДТА. Не использовать гепарин в качестве антикоагулянта. Не использовать стеклянные пробирки, не покрытые силиконом, т.к. они адсорбируют АКТГ.
- Как можно быстрее отделить плазму центрифугированием при 2–8°С.
- В виду того, что АКТГ является крайне нестабильной молекулой, образци плазмы следует разделить на аликвоты и заморозить при температуре –18⁰С, если анализ не будет производиться немедленно.

Избегать повторного замораживания и оттаивания проб. Анализируемые образцы следует размораживать при комнатной температуре

Нормальные концентрации АКТГ в плазме

Кровь из пуповины	143 ± 7, 0 пг/мл (нг/л)
Новорожденные 1 – 7 сут.	120 ± 8, 3 пг/мл (нг/л)
Взрослые в 8^{00}	25 –100 пг/мл (нг/л)
в 18^{00}	до 50 пг/мл (нг/л)

Нормальные концентрации АКТГ в амниотической жидкости

10 – 18 недель беременности	209 ± 18, 6 пг/мл (нг/л)
26 – 30 недель беременности	430 ± 22,4 пг/мл (нг/л)
35 – 36 недель беременности	162 ± 18, 1 пг/мл (нг/л)
Беременности свыше 36 недель	Сохраняется на том же уровне

Диагностическое значение Повышение концентрации АКТГ наблюдается при различных стрессовых ситуациях (хирургическая операция, электрошоковая терапия), аддисоновой болезни (более 1000 пг/мл), врожденной гиперплазии надпочечников, болезни Иценко-Кушинга, синдроме эктопической продукции АКТГ, синдроме Нильсона.

Эктопическая секреция АКТГ характеризуется повышением концентрации этого гормона негипофизарными опухолями, в первую очередь опухолью легкого. Изменениесодержания этого гормона при данной патологии особенно полезно для оценки активности опухоли после ее хирургического удаления, цитостатической терапии или радиотерапии. Повышенный уровень АКТГ в данном случае указывает на необходимость продолжения лечения.

Понижение уровня АКТГ происходит при вторичной надпочечниковой недостаточности, при раке или аденоме надпочечников, у анэнцефального плода.

При патологии гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы концентрация АКТГ в крови (и особенно характер ее изменений в ответ на специфическую нагрузку)служит важнейшим дополнительным критерием для дифференциальной диагностики заболеваний

Базальный уровень гормона подвержен суточным колебаниям. В 6^{00}–8^{00} наблюдается максимальный уровень гормона в крови, а в 21^{00} – 22^{00} установлена его минимальная концентрация. Концентрация АКТГ в крови изменяется в различные фазы менструального цикла и при беременности. Цикличность ритма исчезает при всех видах гиперкортицизма, за исключением случаев обусловленных опухолями надпочечников. Восстановление нормального ритма колебаний уровня АКТГ в крови после транссфеноидального удаления аденомы гипофиза является наиболее достоверным критерием успешного лечения болезни Иценко-Кушинга. Для контроля эффективности лечения необходимы повторные исследования.

Период биологической полужизни АКТГ равен 7–12 мин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая эндокринология /под ред. Н.Т. Стариковой. М: медицина 1999; 512 ст.
2. Под редакцией С.К. Терновой. Материалы всероссийского конгресса лучевых диагностов. Москва (2007–2013г)
3. Резников А.Г. Методы определения гормонов. Киев: Наукова думка: 2000 г. 400 ст.
4. Таранов А.Г. Диагностические тест – системы. Москва 2002 г: 287ст.
5. Татарчук Т. Ф., Сольский Я. П. Эндокринная гинекология //К.: Заповіт. – 2003. – С. 181–187.
6. Циммерман Я. С. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы //Вестник клуба панкреатологов. – 2013. – №. 1. – С. 8–14.
7. ABBOUD C. F. Laboratory diagnosis of hypopituitarism //Mayo Clinic Proceedings. – Elsevier. 1986. – Т. 61. – №. 1. – С. 35–48.
8. Baloch Z. et al. Laboratory medicine practice guidelines //Thyroid. – 2003. – Т. 13. – №. 1. – С. 3–126.
9. Binkley N. et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 7. – С. 3152–3157.
10. Demers L. M., Spencer C. A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease //Clinical endocrinology. – 2003. – Т. 58. – №. 2. – С. 138–140.
11. Greenspan F. S., Gardner D. G. (ed.). Basic & clinical endocrinology. – Stamford, CT : Appleton & Lange, 1997. – С. 192–262.
12. Kudva Y. C., Sawka A. M., Young Jr W. F. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: the Mayo Clinic experience //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Т. 88. – №. 10. – С. 4533–4539.
13. Saruta T., Suzuki A., Hayashi M. et al. Mechanism of agerelated changes in renin and adrenocortical steroids. Hunsmann G.: A glycopolipeptide (gp 100) is the main antigen detected by HTLV- III antisera. Med Microbioimmunol2001: 174: 35–42
14. Sperling M. A. Pediatric endocrinology. – Elsevier Health Sciences, 2014.
15. Vaitukaitis J. L., Braunstein G. D., Ross G. T. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone //American journal of obstetrics and gynecology. – 1972. – Т. 113. – №. 6. – С. 751–758.
16. VanArsdel P. P., Williams R. H. Simmonds' disease: Evaluation of certain laboratory tests used in diagnosis //The American journal of medicine. – 1956. – Т. 20. – №. 1. – С. 4–14.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Глава 2. РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

В последние десятилетия, как никогда раньше, диагностические методы подверглись воздействию научно-технического прогресса. Появились и внедряются в клиническую практику новые аппараты и методики, позволяющие не только устанавливать правильный диагноз, но и делать это быстро и комфортно для пациента. Более того, современные диагностические средства позволяют выявлять изменения на ранней стадии, когда человек еще не чувствует изменений. Это дает возможность перейти к реальному скринингу социально значимых заболеваний.

Радионуклидная диагностика (ядерная медицина) – группа диагностических методов, основанных на визуализации органов и тканей путем внешнего детектирования ионизирующего излучения от введенного в организм радиоактивного индикатора.

Приборы для радионуклидной диагностики – гамма-камеры различных типов: плоскостные (планарные) и ротационные (эмиссионные томографы), в которых для регистрации гамма- излучения применяются различные по конструкции сцинтилляционные датчики. Современные ротационные гамма-камеры представляют собой мощные компьютеризированные комплексы, позволяющие получать, хранить и обрабатывать изображения отдельных анатомических областей и всего тела в широком диапазоне сцинтиграфических режимов: статическом и динамическом, планарном и томографическом.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (**ОФЭКТ, томосцинтиграфия**) – при вращении одного, двух или трех детекторов ротационной гамма-камеры (эмиссионного томографа) вокруг тела пациента по круговой, эллиптической или сложно адаптивной орбите происходит запись нескольких десятков сцинтиграмм с последующей реконструкцией томографических срезов интересующей области. ОФЭКТ-изображения характеризуются большей контрастностью по сравнению с планарными, позволяют оценить истинный характер функции исследуемого объекта. Их трехмерная природа позволяет лучше оценивать локализацию поражений.

Радионуклидные исследования невозможно провести без специальных радиоактивных индикаторов – радиофармпрепаратов (РФП). РФП – это химическое соединение с известными фармакологическими и фармакокинетическими характеристиками, содержащее в своей молекуле определенный радиоактивный нуклид и предназначенное для введения в организм человека с диагностической (или лечебной) целью. Критериями выбора РФП являются:

тропность к органам и тканям;

доступность (легкость приготовления);

короткий период полураспада метки (от десятков минут до нескольких часов);

оптимальная для гамма-камер энергия у -излучения (100–300 кэВ);

низкаярадиотоксичность при относительно высоких допустимых дозах (низкая лучевая нагрузка на пациента).

Значительная часть свойств РФП во многом или в целом определяется свойствами нуклида – метки. Среди часто применяемых радионуклидов – технеций – 99 m (99mTc; период полураспада T1/2 = 6 ч), индий – 113 (113In, T1/2 = 99 мин), йод – 123 (1231; T1/2 = 13 ч), йод – 131 (13II; T1/2 = 8 сут). Все эти изотопы выпускаются в институте ядерной физики АН РУз.

Радионуклид в молекуле РФП – лишь средство, обеспечивающее внешнее детектирование распределения вещества. Характер распределения РФП определяется исключительно свойствами химического соединения-носителя. Тропность РФП может быть направленной, с избирательной концентрацией в ткани-мишени, и косвенной – на путях выведения из организма. Количество основного вещества РФП настолько мало, что не вызывает физиологических эффектов (гемодинамических, аллергических и т.д.).

Любое сцинтиграфическое изображение – визуализация распределения РФП в биологическом объекте, поэтому, строго говоря, на сцинтиграммах отображаются не органы или ткани, а их свойство – накапливать или не накапливать радиоиндикатор, т.е. функция. Этим определяется функциональный характер радионуклидных диагностических изображений. Применяя различные РФП, даже тропные к одному и тому же органу, мы получаем изображения различных функций этого органа, поэтому сцинтиграммы одних и тех же анатомических областей сразличными радиоиндикаторами могут кардинально различаться.

Преимущества и ограничения радионуклидных методов исследования

Преимущества:

Функциональность – возможность изучать функцию органов и тканей invivo.

Чувствительность – проявления многих патологических процессов методами радионуклидной диагностики можно обнаружить раньше наступления значимых морфологических изменений.

Избирательность – используя различные РФП, можно селективно оценивать выраженность различных процессов в организме.

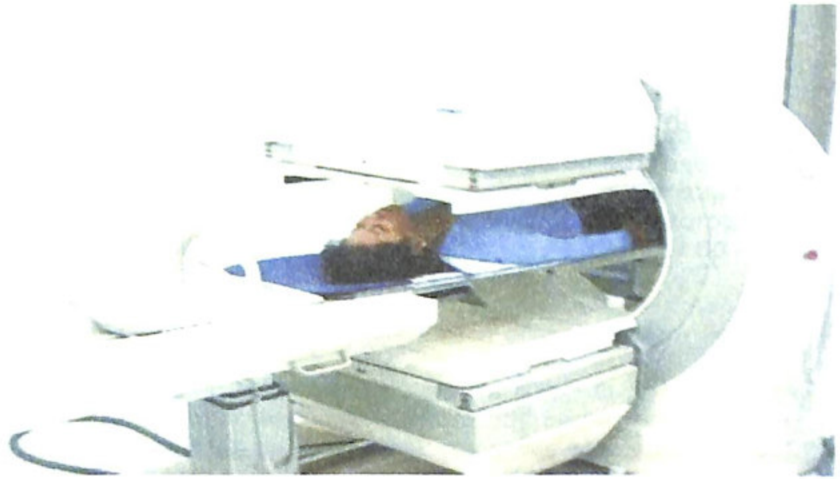


Рис. 2.1. Исследование щитовидной железы

Ограничения:

Методические:

а) ограниченный набор доступных РФП;

б) при необходимости повторных исследований во многих случаях необходимо их разнесение во времени до выведения ранее введенных РФП.

Технические:

а) эффект конечного разрешения – объекты размером не более предела разрешения выглядят «размазанными» и увеличенными (в областях высокой активности излучения) или уменьшенными (в областях низкой активности излучения) по сравнению с их реальными размерами;

б) помехи – на количество регистрируемых импульсов влияют чувствительность системы камеры (определяемая в основном коллиматором), имеющаяся активность, а также продолжительность получения данных;

в) ослабление/рассеяние γ-квантов, что приводит к снижению интенсивности выявляемого излучения, снижению эффективности регистрации излучения из глубины объекта и общей потере разрешения изображения в связи с включением рассеянных фотонов.

1. Организационные – связанные с фактором ионизирующего излучения. Несмотря на низкие лучевые нагрузки, создаваемые современными РФП в диагностических дозах, их использование регламентируется рядом нормативных ограничений, определяющих требования к размещению, организации и деятельности радиодиагностических подразделений.

Исследование патологии щитовидной железы

Сцинтиграфия щитовидной железы – исторически одно из самых старых радионуклидных исследований, однако важность получаемой уникальной диагностической информации, играющей иногда решающую роль в определении тактики лечения и прогнозировании его эффективности, обеспечивает непреходящую востребованность метода.

Радионуклидные исследования при доброкачественных новообразованиях щитовидной железы проводятся при следующих заболеваниях:

1. Тиреотоксикоз;
2. Гипотиреоз;
3. Многоузловой зоб;
4. Оценка эффективности склеротерапии автономных образований.

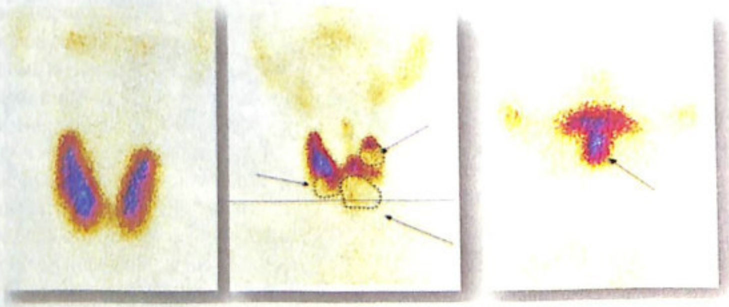


Рис. 2.2. Сцинтиграфия щитовидной железы
1) Повышенное накопление, 2) Многоузловой зоб, 3) Зоб корня языка

Во всех этих случаях для сцинтиграфии может быть использован 99тТс-пертехнетат. Этот радионуклид дает небольшую дозу облучения, которая не приводит к каким-либо неблагоприятным последствиям. Уровень лучевой нагрузки составляет 0,5 – 1,0% от допустимой дозы облучения.

При тиреотоксикозе наиболее часто встречаются следующие сцинтиграфические наблюдения:

1) Диффузное усиление накопления РФП, характерное для ДТЗ (болезни Грейвса);

2) Очаговое накопление индикатора – «горячие» узлы, характерные для функционально автономных образований;

3) Чередование «горячих» и «холодных» узлов (при многоузловом смешанном зобе);

4) Диффузная гипоаккумуляция РФП (снижение захвата индикатора – при подостром тиреоидите, при йодиндуцированном и при любом деструктивном тиреотоксикозе – послеродовом, цитокин-индуцированном и т.д.).

При гипотиреозе накопление РФП снижено; в зависимости от его варианта при нормальных, уменьшенных или увеличенных размерах железы.

При врожденных аномалиях может наблюдаться как полное отсутствие тиреоидной аккумуляции (при агенезии), так и эктопическое расположение – на всем протяжении от корня языка до средостения.

Основной целью сцинтиграфии при многоузловомэутиреоидном зобе (МЭЗ) является диагностика функциональной автономии и, таким образом, выделение группы пациентов, у которых в дальнейшем повышен риск развития тиреотоксикоза.

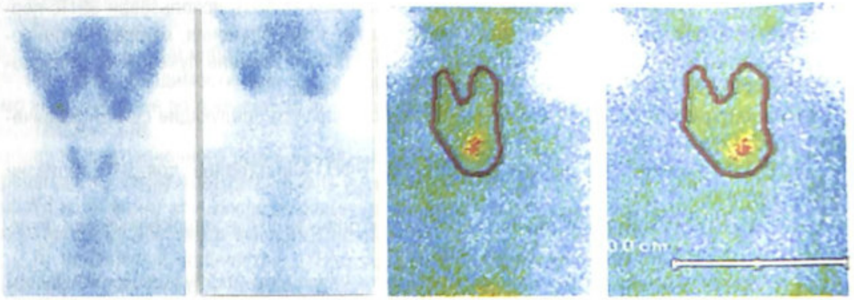
Радионуклидные исследования при злокачественных новообразованиях щитовидной железы.

При послеоперационном мониторировании больных раком щитовидной железы сцинтиг- рафия является основным методом исследования для мониторинга рецидива заболевания. После тиреоидэктомии при высокодифференцированном раке щитовидной железы (ДРЩЖ) показана терапия NaJ131 с последующим регулярным контролем тиреоглобулина в сыворотке и сцинтиграфией с изотопами йода. При обнаружении изолированных метастазов они могут быть удалены хирургически; множественные метастазы могут быть подвергнуты радиойодтерапии; при обнаружении в крови тиреоглобулина и негативной сцинтиграфии с йодом метастазы ДРЩЖ могут быть выявлены при помощи других РФП: сцинтиграфии всего тела с 201Т1- хлоридом или 99тТс-МИБИ, чувствительность которых в выявлении метастазов папиллярного и фолликулярного рака составляет 60 – 90%.

Практически применяется две схемы введения NaJ–131:

- Однократное введение терапевтической дозы. Эта схема введения препарата подкупает своей простотой, а значит и относительно невысокой стоимостью.
- Дробное введение меньших доз препарата. По одной из предложенных схем при отсутствии или недостаточности эффекта после первого введения через 8 – 12 недель, т.е. при достижении максимального терапевтического эффекта первой дозы радиойода, предлагают вводить его дополнительное количество.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



ч/з 20 мин ч/з 2 часа ч/з 20 мин ч/з 2 часа

1) 2)

Рис. 2.3. Сцинтиграфияпаращитовидных желез

1) Вариант нормы, 2) Аденома паращитовидной железы.

Сцинтиграфия паращитовидных желез

Паращитовидные железы (эпителиальные тельца) расположенны у верхнего и нижнего полюса сзади щитовидной железы. Здесь может быть локализованна аденома паращитовидной железы. Диагноз гиперпаратиреоза устанавливается на основе определения паратгормонов в крови, содержания кальция и фосфата в сыворотке крови, узи исследование и сцинтиграфии паращитовидных желез.

Базовым исследованием в диагностике заболеваний околощитовидных желез (ОЩЖ) является радиоизотопное сканирование технецием–99м-sestamibi – сцинтиграфия паращитовидных желез. При этом исследовании применяется двухфазная сцинтиграфия (через 20 и 120 минут после внутривенного введения радиофармпрепарата).

Субтракционнаясцинтиграфия паращитовидных желез проводиться с радионуклидом Тс–99-MIBI. Через 20минут радионуклид накапливается в щитовидной железе, однако активность там исчезает через 2–3 часа. В противоположность этому активность в аеноме паращитовидных желез остается длительное время. Сопоставление первичноего снимка (через 20минут) с вторичным сцинтиграммой (2–3часа после иньекции радионуклида) предоставляет селективное изображение аденомы паращитовидных желез.Суть данного метода заключается в том, что при использовании 99m-Tc MIBI происходит его накопление в паратиреоидной ткани и в щитовидной железе. Так как период «вымывания» 99m-Tc MIBI из щитовидной железы короче, чем из паратиреоидных желез, то через 2 часа РФП остается только в гипертрофированной паращитовидной железе.

Данные радионуклиднойсцинтиграфии в 95% случаях диагностируют патологию ОЩЖ, что подтверждается оперативной картиной, а так же гистологическим анализом. На сегодняшний день радионуклиднаясцинтиграфия является самым чувствительным инструментальным методом исследования в диагностике патологии ОЩЖ. При оптимальных условиях использования ОФЕКТ удается выделить маленькие аденомы паращитовидных желез размером от 3мм до 10мм с чуствительностью 95%. Сцинтиграфия позволяет также выявить аденомы паращитовидной желы, расположенные атипично, например, в средостении.

Радионуклидные исследования костей

Сцинтиграфия костей, или остеосцинтиграфия, – одно из наиболее востребованных и часто выполняемых ядерно-медицинских исследований, является чрезвычайно чувствительным методом выявления патологии костей. Чувствительность метода основана на его способности обнаруживать функциональные, а не структурные изменения, которые проще обнаружить на обычных рентгенограммах.

В настоящее время для исследования костей используются исключительно меченые 99тТс фосфатные комплексы – метилендифосфонат, гидроксиэтилидендифосфонат, гироксимети- лендифосфонат, пирофосфат. Стандартная вводимая активность препарата для взрослых – 15 – 30 мКи, для детей – 200 мкКи/кг. Через 3 ч после введения 30 – 40% связывается с костной тканью 30 – 40% выделяется (фильтруется) почками, 10 – 15% распределяется в других тканях и до 5% циркулирует в крови.

При сцинтиграфии всего тела умеренно повышенная активность обычно наблюдается в областях основания черепа, затылочного бугра, околоносовых пазух, щитовидной железы и щитовидного хряща, грудино-ключичных сочленений, грудины, углов лопаток, остистых отростков позвонков, крестцово-подвздошных сочленений.

Правильная интерпретация изображения невозможна без понимания механизма захвата РФП костью. Накопление индикатора в скелете зависит от регионального кровотока, эффективности экстракции и остеобластической активности патологического процесса.

Сцинтиграфические признаки поражений скелета, принадлежащие семи основным этиопатогенетическим категориям (врожденные, неопластические, инфекционные, травматические, метаболические, сосудистые, идиопатические) делают остеосцинтиграфию очень востребованной. Наиболее эффективно диагностические возможности метода используются при сцинтиграфии всего тела и ОФЭКТ и при двух- или трехфазном исследовании по показаниям.

Клинические показания к остеосцинтиграфии:

Поиск метастазов;

Выявление первичных доброкачественных и злокачественных опухолей;

Диагностика остеомиелита;

Диагностика сосудистых нарушений;

Диагностика травмы;

Оценка состояния протезов;

Метаболические заболевания костей;

Патология суставов;

Костно-мышечные боли неясной этиологии.

Клинически значимая диагностическая информация может быть получена и при внекостном накоплении РФП.

Остеосцинтиграфия – самый эффективный метод обнаружения костных метастазов. Сцинтиграфические находки включают единичные или множественные асимметричные, неравномерно распределенные области гипераккумуляции, развитие новых очагов, увеличение интенсивности или размеров очагов со временем, деформацию костей, фотопенические области и гиперскан.



Рис. 2.4. Скан костей скелета, множественные метастазы костей скелета.

Большинство костных метастазов (более 80%) соответствует распределению красного костного мозга и локализуются в осевом скелете (позвоночник, таз, ребра, грудина) и черепе. В позвонках поражаются тела, иногда с распространением на ножки, редко – остистые отростки. Разрушение ножки происходит только в комбинации с вовлечением в процесс тела позвонка. До 20% метастазов локализуется в конечностях или черепе, поэтому важно сканировать весь скелет. В ряде случаев, например при раке легкого, распространение метастазов может быть ограничено конечностями.

В зависимости от контингента больных от 10 до 50% изолированных очагов могут быть метастатическими. По локализации одиночных очагов 60 – 70% в осевом скелете и 40–50% в конечностях или черепе – вторичные, особенно при опухолях с известной тенденцией к костному метастазированию (молочная железа, легкое, простата). Очаги в ребрах – явлениечастое, но только приблизительно 10 – 15% единичных очагов из них являются метастазами, тогда как 70 – 80% стернальных гипераккумуляций, особенно асимметричны

х. – метастатического генеза. В ряде случаев поражение грудины происходит из-за регионального лимфогенного распространения и может расцениваться как местный рецидив. В общем случае фокальную аномалию у больного раком, которую нельзя верифицировать рентгенографически, следует считать метастазом, пока не доказано иное.

Генерализованное метастатическое поражение может привести к тотально увеличенной радиоактивности в костях в сочетании со слабым накоплением в почках (симптом отсутствия почек) – так называемый гиперскан или суперскан.

Гиперскан характерен для рака груди и простаты, однако и при опухолях желудка, толстой кишки, мочевого пузыря, злокачественной лимфоме не является исключением. Классическая картина гиперскана значительно реже регистрируется при использовании нового поколения гамма-камер с высоким разрешением, когда диссеминированные метастазы все еще видны по отдельности в сочетании со слабым контрастированием почек.

Радионуклидные методы исследования перфузии миокарда

Сцинтиграфия миокарда позволяет получать уникальную информацию о кровоснабжении миокарда на уровне микроциркуляции при самых разнообразных поражениях сердца. Задачи ОФЭКТ миокарда – выявление нарушений кровоснабжения на уровне микроциркуляции, определение функциональной значимости стеноза коронарной артерии, резерва сосудов миокарда в условиях хронической гипоперфузии, определение прогноза, тактики ведения больных и оценка эффективности лечения, дифференциальная диагностика обратимых повреждений миокарда и дооперационное определение жизнеспособного миокарда у больных с ИБС с тяжелой дисфункцией левого желудочка. Перфузионнаясцинтиграфия предназначена для выявления областей с относительным или абсолютным, преходящим или стабильным снижением регионального кровотока вследствие ишемии или рубцового повреждения миокарда. Поэтому оценка распределения РФП может проводиться в покое или в сочетании с самыми разнообразными провоцирующими тестами, которые могут индуцировать нарушения кровоснабжения сердечной мышцы.

Для перфузионнойсцинтиграфии миокарда используются радиофармпрепараты (Тс–99 МИБИ и Тс–99 тетрофосмин), распределение которых происходит пропорционально кровотоку и отражает его распределение в миокарде. Оба технециевых комплекса отличаются быстрым клиренсом крови, высокой скоростью экстракции (до 80% при первом прохождении по сосудам сердца) и прочной фиксацией в кардиомиоцитах с отсутствием заметного вымывания и перераспределения, по крайней мере в течение нескольких часов после введения.

Существуют два основных варианта проведения исследования – так называемые однодневный и двухдневный протоколы. Первый из них подразумевает проведение в один день исследования в покое и при нагрузке, второй – проведение двух исследований последовательно в течение двух дней.

При однодневном варианте первоначально проводят исследование перфузии через 30 – 60 мин (в зависимости от РФП) после введения 300 – 400 МБк индикатора в покое. Затем выполняется какой-либо провоцирующий тест, на пике нагрузки вводится 900 – 1200 МБк, и через 30 – 60 мин вновь повторяется ОФЭКТ. Значительно большее количество индикатора приповторном исследовании при-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

звано подавить излучение РФП, введенного при первом исследовании. Возможна и обратная последовательность исследований («нагрузка», затем «покой»). При этом необходимо учитывать, что на фоне нагрузки миокардиальная фракция сердечного выброса, а значит, и включение РФП в миокард выше, и эффект «подавления» при повторном исследовании может оказаться недостаточным – это может привести к гипердиагностике стабильных нарушений перфузии.

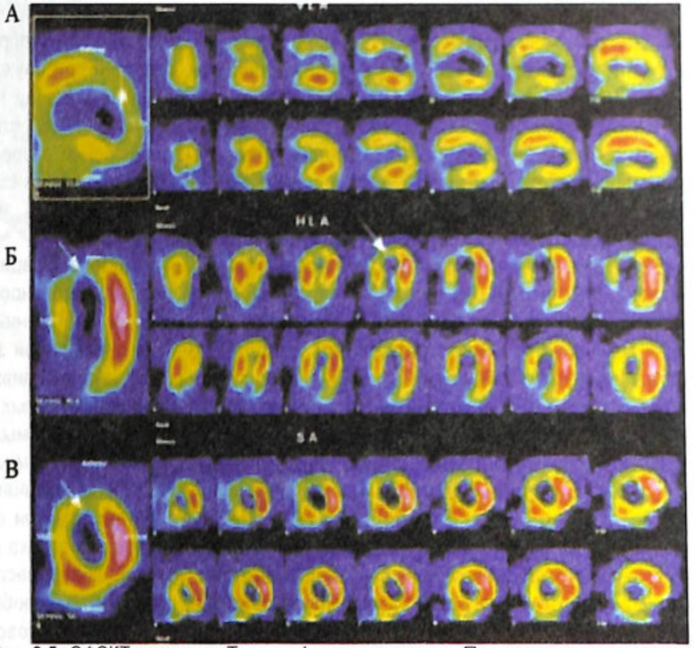


Рис. 2.5. ОФЭКТ миокарда. Томографические срезы. Преходящая ишемия на фоне рубцовых изменений переднеперегородочной локализации (указано стрелками). А – срезы левого желудочка (ЛЖ) по вертикальной длинной оси; Б – срезы ЛЖ по горизонтальной длинной оси; В – срезы ЛЖ по короткой оси. Верхний ряд – нагрузка, нижний – покой

При втором варианте в первый день проводят исследование перфузии миокарда в покое, во второй – в сочетании с нагрузочными пробами (либо наоборот). В этом случае вводимая активность РФП одинакова и составляет 500–700 МБк на каждое введение.

Преимущества перфузии миокарда:

- ранняя визуализация после введения индикатора;
- возможна оценка перераспределения и вымывания РФП, что дает дополнительную диагностическую информацию для дифференциации ишемии, рубцового повреждения и гибернированного миокарда при однократном введении;
- прочная фиксация РФП в миокарде и большой временной интервал от введения до начала визуализации позволяет выполнять любые манипуляции

по оказанию помощи пациенту, не опасаясь за потерю качества и диагностической ценности изображения;
- высокая удельная активность индикатора позволяет в покое оценивать первое прохождение индикатора, выполняя РВПП.

Ограничения:

- необходимость повторных введений РФП;
- нет возможности оценивать клиренс и перераспределение;
- в ряде случаев субдиафрагмальное накопление индикатора в кишечнике (на пути выведения) затрудняет визуализацию нижней стенки левого желудочка.

Радиоизотопная ренография- это исследование функционирующей ткани почек (начиная с накопления жидкости до появления мочи и её экскреции). Исследование помогает определить функциональную активность работы почек, топическую картину расположения этих органов в брюшной полости и их патологию (подковообразная почка, сдвоенная почка, гипо-плазированная и сморщенная почка).

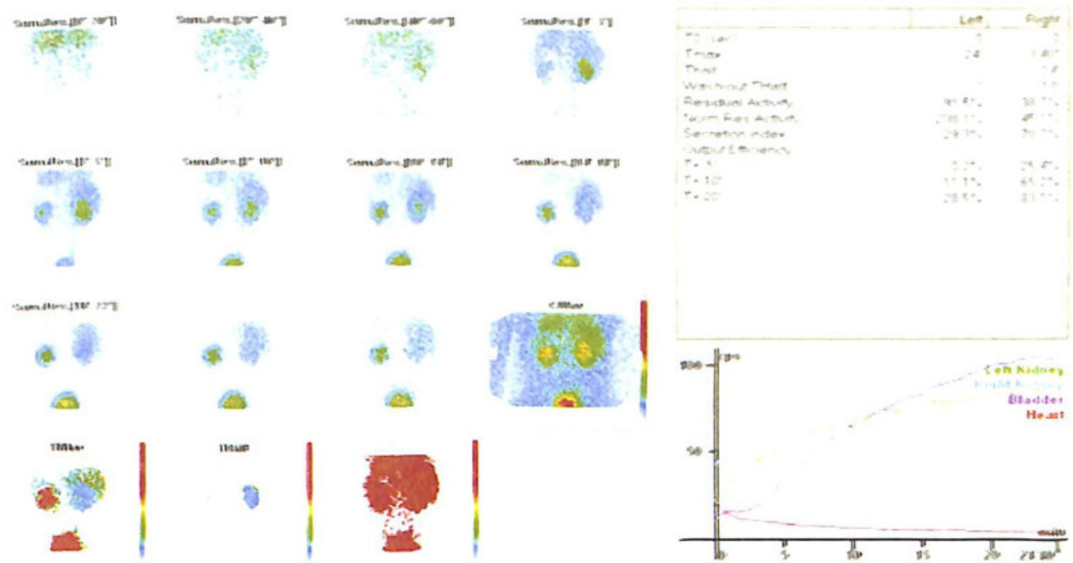


Рис. 2.6. Радиоизотопная ренография.

Сцинтиграфия почек позволяет выявить нарушение накопительной и выделительной функций при пиелонефрите, гломерулонефрите, ХПН, стенозе почечных артерий, при гипертонии неясной этиологии у детей, сморщивании почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилов С.И, Насырходжаев Я.Б, Нугманова Л.Б, Давлетяров Д.Г. Перелыгина Г.Д. Усманов Л.Х, .Современные представления о лечении патологии щитовидной железы радиоактивным йодом. Комментарии к рекомендациям амерканских и европейских экспертов. Журнал Теоретической и клинической медицины 2013 стр 23-27
2. Исмаилов С.И. Насирходжаев Я.Б. Алимжанов Н.А. Турсунова Н 3 Ранняя диагностика и хирургическое лечение папиллярной карциномы щитовидной железы Журнал Теоретической и клинической медицины. 2014 №6 стр 24–29.
3. Малаховский В.Н., Труфанов Г.Е., Рязанов В.В. «Радиационная безопасность при радионуклидных исследованиях»
4. Солодкий В.А., Фомин Д.М., Подольхова Н.В. Радионуклидная терапия у больных дифференцированным раком щитовидной железы группы низкого риска прогрессирования Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи. 2012 том 1 №12
5. Цыб А. Ф. и др. Пострадиационный гипотиреоз (Научный обзор) //Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). – 1997. – № 10.
6. Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. «Радиойодтерапия тиреотоксикоза» М., 2009
7. de Carvalho J. W. A. et al. Could the treatment of differentiated thyroid carcinoma with 3.7 and 5.55 GBq of (131I) NaI, on an outpatient basis, be safe? //Nuclear medicine communications. – 2009. – Т. 30. – №. 7. – С. 533–541.
8. Greenlee C. et al. Current safety practices relating to I–131 administration for diseases of the thyroid: a survey of physicians and allied practitioners //Thyroid. – 2011. – Т. 21. – №. 2. – С. 151–160.
9. Grigsby P. W. et al. Radiation exposure from outpatient radioactive iodine (131I) therapy for thyroid carcinoma //Jama. – 2000. – Т. 283. – №. 17. – С. 2272–2274.
10. Howe D. B., Beardsley M., Bakhsh S. R. Consolidated Guidance About Materials Licenses. – 2008.
11. International Commission on Radiological Protection 2004 Classic K. Release of patients after therapy with unsealed radionuclides. – 2005.
12. Joyce M. T. UNITED STATES NUCLEAR REGULATORY COMMISSION. – 2009.
13. Kloos R. T. Survey of radioiodine therapy safety practices highlights the need for user-friendly recommendations //Thyroid. – 2011. – Т. 21. – №. 2. – С. 97–99.
14. Pochin E. E. Radioiodine therapy of thyroid cancer //Seminars in nuclear medicine. – WB Saunders, 1971. – Т. 1. – №. 4. – С. 503–515.
15. Reinhardt M. J. et al. Radioiodine therapy in Graves' disease based on tissue-absorbed dose calculations: effect of pre-treatment thyroid volume on clinical outcome //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2002. – Т. 29. – №. 9. – С. 1118–1124.
16. Sawka A. M. et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors //Clinical endocrinology. – 2008. – Т. 69. – №. 3. – С. 479–490.
17. Sawka A. M. et al. A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors //Clinical endocrinology. – 2008. – Т. 69. – №. 3. – С. 479–490.
18. Siegel J. A., Marcus C. S., Stabin M. G. Licensee over-reliance on conservatisms in NRC guidance regarding the release of patients treated with 131I //Health physics. – 2007. – Т. 93. – №. 6. – С. 667–677.
19. Sisson T. A. T. A. T. R. S. J. C. et al. Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine 131I: practice recommendations of the American Thyroid Association //Thyroid. – 2011. – Т. 21. – №. 4. – С. 335–346.

20. Tuttle R. M. et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer //Journal of Nuclear Medicine. – 2006. – Т. 47. – №. 10. – С. 1587–1591.
21. Willegaignon J. et al. Outpatient radioiodine therapy for thyroid cancer: a safe nuclear medicine procedure //Clinical nuclear medicine. – 2011. – Т. 36. – №. 6. – С. 440–445.
22. World Health Organization et al. International basic safety standards for protecting against ionizing radiation and for the safety of radiation sources. – 1996.
23. Zaknun J. J. et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours //European journal of nuclear medicine and molecular imaging. – 2013. – Т. 40. – №. 5. – С. 800–816.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Глава 3. ПРИНЦИПЫ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Применение гормонов для лечения различных заболеваний известно с древнейших времен. Еще в 382–322 гг. до нашей эры об этом указывалось в работах Аристотеля и в папирусах Эбера (23–79 гг. до нашей эры). В начале XX века после выделения адреналина, адренотропных гормонов и стероидных гормонов началась новая эра гормонотерапии.

В настоящее время гормоны широко применяются при терапии не только эндокринных, но и неэндокринных заболеваний. Используют истинные гормоны, их аналоги, вещества с гормоноподобным действием и вещества, являющиеся антагонистами гормонов.

Существует 4 вида гормонотерапии:

1. Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) при недостаточной функции эндокринных желез (тироксином при гипотиреозе, тестостероном при гипогонадизме, при менопаузе). Она является, как правило, жизненно необходимой (гипотиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет 1 типа). Основной целью заместительной гормонотерапии является назначение гормона в физиологической, индивидуально адаптированной дозе и максимальная имитация физиологической продукции замещаемого гормона с учетом его циркадного ритма и ряда других факторов. При неадекватно низкой дозе гормонов сохраняется симптоматика заболевания, его передозировка ведет к тем же последствиям, что и эндогенная гиперпродукция гормона.

2. Фармакодинамическая терапия, при которой используют эффект гормона на отдельные системы (терапия глюкокортикоидами при некоторых аутоиммунных заболеваниях; паратгормон для лечения остеопороза).

3. Супрессивная терапия, при которой один гормон назначают с целью подавления продукции другого. Как правило, гормоны периферических желез назначают с целью супрессии продукции тропных гормонов (терапия препаратами тиреоидных гормонов при некоторых формах зоба и рака щитовидной железы, эстрогены с целью контрацепции и прочее).

4. Стимулирующая терапия, которую, как правило, осуществляют для активации деятельности периферических эндокринных желез, для чего используют препараты тропных гормонов (гонадотропины для стимуляции овуляции, ТТГ для стимуляции захвата щитовидной железой йода).

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН

Соматотропный гормон (соматотропин, СТГ) – пептидный гормон, состоящий из длинной цепочки, включающей в себя 191 аминокислотный остаток. У человека СТГ вырабатывается в так называемых эозинофильных клетках передней доли гипофиза. Его секреция стимулируется соматотропным рилизинг-гормоном и ингибируется соматостатином, которые секретируются гипоталамусом. Выработка гормона роста имеет эпизодический характер с наибольшей амплитудой в ночное время. Максимальная секреция соматотропина происходит в период полового созревания и затем постепенно уменьшается как у женщин, так и у мужчин. Секреция гормона роста в кровь происходит пульсообразно. В течение суток бывает, как правило, 6–9 больших пиков, иногда число пиков достигает 12. Высота пиков увеличивается при физической нагрузке и во время сна. При приемах пищи высота выброса соматотропина, наоборот, снижается, особенно если эта пища носит углеводный характер.

Действие гормона роста проявляется после связывания с рецепторами гепатоцитов и других клеток. Одна молекула соматотропина связывает две молекулы рецептора на клетке-мишени, инициируя цепь событий, результатом которых является секреция инсулиноподобного фактора роста I, опосредующего большинство биологических эффектов гормона роста. Несмотря на свое название, гормон роста обладает и другими свойствами, кроме стимуляции роста у детей.

Заместительная терапия соматотропином

У взрослых применение гормона роста имеет следующие основные задачи:

восстановление нормального соотношения жировой и мышечной ткани;

- улучшение мышечной силы и функции миокарда;
- нормализация уровня липидов плазмы и улучшение качества жизни.

Показания к терапии у взрослых:

- При соматотропной недостаточности;
- Заболевания, сопровождающиеся усиленным катаболизмом (ожоговая болезнь);
- У пожилых пациентов со сниженной секрецией гормона роста.

У детей целью лечения является:

обеспечение линейного роста;

восстановление нормального соотношения жировой и мышечной ткани и улучшение качества жизни.

Показания к терапии у детей:

- Дефицит гормона роста у детей;
- Приобретенный дефицит гормона роста;
- Хроническая почечная недостаточность;
- Синдром Тернера;
- Идиопатический низкий рост;
- Другие причины задержки роста (внутриутробная задержка роста, ахондроплазия или гипохондроплазия, синдромы Дауна, Нунана, Прадера-Вилли, дефекты спинного мозга, гипофосфатемический рахит и муковисцидоз, нарушение образования гормона роста).

Применение гормона роста не связано с увеличением риска развития лейкемии или других опухолей. Но существует общее правило, согласно которому дети не должны получать гормон роста на протяжении первого года после лечения большинства опухолей или лейкемии и на протяжении двух лет после лечения медуллобластом или эпендимом.

Фармакологические препараты гормона роста

В России выпускается соматотропин человека «Соматотропин» и генно-инженерный соматотропин – «Сайзен». В Литве генно-инженерный соматотропин

выпускается под названием «Соматоген». Шведская фармакологическая фирма «Каби» выпускает соматотропин человека под названием «Крескормон», а также синтетический соматотропин под названиями «Генотропин» и «Генотонорм». Фармацевтическими фирмами других стран СТГ выпускается под названиями «Гуматроуп», «Грорм», «Нордитропин», «Соматонорм», «Сомато-Серо» и др.

1 мг соматотропина равен 1 международной единице (МЕ). Чаще соматотропин выпускается в ампулах по 4МЕ (4мг), реже по 8 и 16МЕ. Назначается по 4–8МЕ ежедневно. В отдельных случаях назначают до 16МЕ в сутки. В соответствии с рекомендациями FDA начальная доза гормона роста для взрослых составляет 3–4 мкг/кг один раз в сутки подкожно. Максимальная суточная доза может достигать 25 мг/кг для пациентов до 35 лет и 12,5 мг/кг для пожилых пациентов.

ВАЗОПРЕССИН

Вазопрессин (аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон – АДГ) – нонапептидный гормон с кольцом из шести аминокислот и боковой цепью, состоящей из трех аминокислот, вырабатываемый в гипоталамусе и высвобождаемый гипофизом в ответ на повышение осмолярности плазмы и снижение кровяного давления. Вазопрессин обладает антидиуретическими и вазопрессорными свойствами. Дефицит гормона проявляется в виде несахарного диабета.

Синтез и высвобождение вазопрессина способствует повышению осмолярности жидкостей организма, гипокалиемии, гипокальциемии, увеличению концентрации натрия в спинномозговой жидкости, снижению артериального давления, уменьшению объема внеклеточной и внутрисосудистой жидкости, стимуляции ренин-ангиотензиновой системы, повышению температуры тела и гипоталамуса.

Основным регулятором секреции вазопрессина является изменение осмотического давления. При увеличении общей жидкости в организме осмолярность плазмы и концентрация вазопрессина снижается и, наоборот, при уменьшении воды в организме осмолярность плазмы и уровень вазопрессина повышаются.

Секреция вазопрессина угнетается при снижении концентрации натрия в спинномозговой жидкости, повышении артериального давления и увеличении объема крови, снижении температуры тела и в области гипоталамуса, приеме антихолинергических веществ, угнетении ренин-ангиотензиновой системы, при приеме алкоголя, глюкокортикоидов, морфина (низкие дозы), прометазина и пр.

Помимо осморецепторов в регуляции осматического давления принимают участие барорецепторы левого предсердия, каротидного синуса и дуги аорты: афферентные нервные импульсы из этих зон приводят к ингибированию секреции вазопрессина и наоборот, уменьшение силы нервной импульсации от этих рецепторов приводит к повышению высвобождения вазопрессина.

Биологическое значение вазопрессина в организме многообразно, при поддержании нормального осмотического давления в организме, он участвует в следующих процессах:

поддерживает артериальное давление посредством барорецепторов и прямого влияния на сосудистую стенку;

- является одним из регуляторов секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ);

- увеличивает процесс высвобождения тиреотропного гормона (ТТГ) из тиротрофов гипофиза;
- увеличивает синтез простагландинов интерстициальными клетками мозгового слоя почек;
- вызывает сокращения мезанглиальных клеток клубочка;
- обладаетмитогенным эффектом;
- вызывает агрегацию тромбоцитов и способствует высвобождению факторов коагуляции – фактора Виллебранда, VIII фактора и активатора плазминогена тканевого типа и участвует в процессах центральной нервной системы, в частности процессах памяти.

Вазопрессин – препарат выбора для лечения гипофизарного несахарного диабета. Назначение его перед сном устраняет ночной энурез за счет снижения ночной продукции мочи. Инфузии вазопрессина эффективны в некоторых случаях кровотечений из варикозных вен пищевода и кровотечений при дивертикулезе кишечника. Однако введение вазопрессина может вызвать вазоконстрикцию коронарных артерий, поэтому применяют с осторожностью у пациентов с нарушениями коронарного кровообращения.

Широко используются четыре препарата.

А. Водный вазопрессин. Синтетический водный вазопрессин – короткодействующий препарат для внутримышечного, подкожного и внутривенного введения.

Б. Вазопрессина таннат, растворенный в масле. Масляный раствор вазопрессина танната – длительнодействующая форма для внутримышечного введения.

В. Лизинвазопрессин(Липрессин) – интраназальный спрей короткого действия.

Г. Десмопрессина ацетат (DDAVP, 1-деамино–8-аргининвазопрессин) – синтетический аналог вазопрессина длительного действия с минимальной активностью и соотношением антидиуретического и прессорного эффекта, в 4000 раз превосходящим таковое у вазопрессина. Это наиболее предпочтительный препарат для лечения хронического несахарного диабета. Десмопрессин может назначаться интраназально, внутривенно и подкожно. У инъекционного десмопрессинабиодоступность в десять раз больше, чем у интраназального. Концентрационную способность почек можно оценить введением 20 мкг десмопрессина в каждую ноздрю. Нормальной реакцией считается поддержание в течение 8 часов осмолярности мочи выше 800 мОсм/кг.

ОКСИТОЦИН

Окситоцин – также является гормоном задней доли гипофиза, нейрогипофизарным гормоном, местом образования которого является гипоталамус.

Основные эффекты окситоцина состоят в стимуляции сокращения матки при родах (чему способствуют высокие концентрации эстрогенов в крови), сокращении гладких мышц протоков молочных желез, что вызывает выделение молока, а также в регуляции водно-солевого обмена и питьевого поведения. Окситоцин является одним из дополнительных факторов регуляции секреции гормонов аденогипофиза, наряду с либеринами. В структурах мозга окситоцин может выступать в роли медиатора или модулятора синаптических процессов, участвовать в механизмах памяти, стимулируя процессы забывания. Окситоцин активирует клеточный иммунитет, оказывает инсулиноподобное действие на жировую ткань. Повы-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

шенные количества окситоцина в крови могут вызывать снижение артериального давления. Окситоцин играет важную роль в социальном поведении, оказывая воздействие на психоэмоциональную сферу мужчин и женщин, вызывает более благожелательное расположение к другим людям и самое главное, окситоцин участвует в формировании привязанности матери к ребенку сразу же после родов.

Синтетический окситоцин по фармакологическим и клиническим свойствам сопоставим с эндогенным окситоцином задней доли гипофиза, относится к фармакологической группе препаратов, повышающих тонус и сократительную активность миометрия. Взаимодействует с окситоцинспецифическими рецепторами маточного миометрия, количество которых и реакция на действие окситоцина возрастают по мере прогрессирования беременности и достигают максимума к её окончанию. Стимулирует родовую деятельность матки, вызывает схватки, подобные нормальным спонтанным родам, временно ухудшая кровоснабжение матки. Вызывает сокращение миоэпителиальных клеток, прилежащих к альвеолам грудной железы, улучшая выделение грудного молока. Воздействуя на гладкую мускулатуру сосудов, вызывает вазодилятацию и увеличивает кровоток в почках, коронарных сосудах и сосудах головного мозга. Обычно АД остаётся неизменным, однако при в/в введении больших доз или концентрированного раствора окситоцина АД может временно снижаться с развитием рефлекторной тахикардии и рефлекторного увеличения сердечного выброса. Вслед за начальным снижением АД следует продолжительное, хотя и небольшое, его повышение. Обладает минимальным антидиуретическим действием, гипергидратация возможна при введении окситоцина с большими количествами безэлектролитных жидкостей и/или при слишком быстром введении их. Не вызывает сокращения мышц мочевого пузыря и кишечника.

Показания к применению препарата:

- родовозбуждение на поздних или близких к ним сроках беременности: при необходимости досрочного родоразрешения в связи с гестозом, резус-конфликтом, ранним или преждевременным разрывом оболочек плода и отхождением околоплодных вод, переношенной беременностью (более 42 недель), внутриутробной задержкой развития плода, внутриутробной гибелью плода;
- стимуляция родовой деятельности: при первичной или вторичной слабости родовой деятельности в первом или во втором периодах родов;
- профилактика и лечение гипотонических кровотечений после родов и аборта, при кесаревом сечении (после рождения ребёнка и отделения последа);
- для ускорения послеродовой инволюции;
- в качестве дополнительной терапии при неполном или несостоявшемся аборте.

Окситоцин может быть эффективным средством для лечения аутизма и связанного с ним поведения. Окситоцин связывают с аутизмом в том смысле, что аутизм определяется делецией гена, содержащего ген рецептора окситоцина (OXTR). После ингаляционного лечения окситоцином аутистические пациенты проявляют более активное социальное поведение. Польза и побочные эффекты лечения аутизма окситоцином до конца не исследованы, поэтому лечение окситоцином необходимо в клинических условиях.

Назальное введение окситоцина показывает уменьшение страха, возможно, из-за подавления мозжечковой миндалины (которая считается ответственной за страх общения). Окситоцин оказывает общее воздействие на изменение и других социальных эмоций: увеличивается чувство зависти и злорадства, уменьшается доверие к посторонним, проявления щедрости за счет увеличения доверия.

ТИРЕОИДНЫЕ ГОРМОНЫ

Щитовидная железа продуцирует тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3), которые содержат в своем составе соответственно 4 и 3 атома йода. Тироксин продуцируется только тканью щитовидной железы. В состоянии эутиреоза только 20% Т3 секретируется щитовидной железой, а 80% образуется путем монодейодирования Т4. Физиологический эффект тиреоидных гормонов в периферических тканях осуществляется в основном за счет более активного Т3. Функция щитовидной железы контролируется гипоталамо-гипофизарной системой, которая регулирует синтез и секрецию гормонов щитовидной железой.

Изменения секреции тиреоидных гормонов и снижение функции ЩЖ (гипотиреоз) могут происходить в результате поломки биосинтеза тиреоидных гормонов на разных его этапах: поступления йодида из крови, окисления его в элементарный йод, включения йода в состав тирозинов с образованием монойодтирозина и дийодтирозина, конденсации молекул йодтирозина с образованием Т4 и Т3. Независимо от того, на какой из стадий произошло нарушение метаболизма гормонов ЩЖ, будут изменяться те физиологические эффекты, за которые ответственны тиреоидные гормоны.

Основные физиологические эффекты тиреоидных гормонов:

- регуляция энергетического обмена
- регуляция роста и развития
- регуляция белкового, углеводного и жирового обмена
- влияние на сердечно-сосудистую систему
- влияние на костно-мышечную систему
- влияние на психику

Лечение всех форм гипотиреоза является заместительным и пожизненным. Исключение составляет только гипотиреоз, вызванный введением каких-либо медикаментов или веществ, блокирующих выработку тиреоидных гормонов.

Препараты левотироксина являются препаратами выбора для заместительной терапии гипотиреоза и представляют собой синтетический тироксин (натриевая соль тироксина), который полностью идентичен тироксину, продуцируемому ЩЖ. Он всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), причем при гипотиреозе его всасывание не нарушено.

Вместо левотироксина можно использовать комбинированные тиреоидные препараты:

- тиреокомб (1 таблетка содержит 70 мкг тироксина, 10 мкг трийодтиронина и 150 мкг калия йодида),
- тиреотом (в 1 таблетке 40 мкг тироксина и 10 мкг трийодтиронина),
- тиреотом форте (в 1 таблетке 120 мкг тироксина и 30 мкг трийодтиронина).
- Лечение трийодтиронином в качестве монотерапии нецелесообразно. Это обусловлено тем, что для создания устойчивого уровня трийодтиронина в

крови его необходимо принимать часто и дробно. Более того, трийодтиронин, а также комбинированные препараты, содержащие его (тиреокомб, тиреотом) нежелательно назначать пожилым, ибо при их применении, особенно у больных коронарным атеросклерозом, возможны приступы стенокардии. При использовании трийодтиронина гидрохлорида клинический эффект наступает через 24 ч, а эутиреоидное состояние – обычно через 7- 12 дней.

Целью заместительной терапии является поддержание нормального обмена веществ у больных гипотиреозом любой этиологии. Критерием адекватности лечения является исчезновение симптомов гипотиреоза. Уровень ТТГ и тиреоидных гормонов также должен находиться в пределах нормы. Супрессивная терапия используется у больных раком щитовидной железы после хирургической операции и лечения радиоактивным йодом, а также для медикаментозного лечения узлового зоба. Она подразумевает использование более высокой дозы тироксина, подавляющей уровень ТТГ ниже границ нормы, что может сопровождаться появлением более или менее выраженных клинических и лабораторных симптомов тиреотоксикоза.

Причины повышения потребности в тиреоидных гормонах:

- Снижение абсорбции в кишечнике (заболевания слизистой тонкого кишечника (например, спру), после операции еюно-еюнального шунтирования или резекции тонкой кишки, поносы при диабете, цирроз печени);
- Беременность;
- Прием препаратов, снижающих абсорбцию (холестирамин, окись алюминия, сульфат железа, ловастатин);
- Препараты, увеличивающие выведение неметаболизированного Т4 (рифампицин, карбамазепин, фенитоин);
- Препараты, блокирующие конверсию Т4 в Т3 (амиодарон, кордарон).

Причины снижения потребности в тироксине

- Старение (возраст более 65 лет)

Показания к применению

1. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе

У большинства больных первичным гипотиреозом эффективной компенсации заболевания можно достичь при назначении тироксина в дозе около 1,6 мкг на 1 кг идеального веса. Потребность в тироксине у новорожденных (10–15 мкг/кг веса) и детей (более 2 мкг/кг веса) вследствие повышенного метаболизма тиреоидных гормонов заметно больше.

При значительном ожирении расчет следует делать на килограмм идеального веса. Известно, что тиреоидные гормоны увеличивают как частоту сердечных сокращений, так и сократимость миокарда, повышая потребность миокарда в кислороде. Это может вызвать ухудшение кровоснабжения сердечной мышцы, поэтому большую осторожность следует проявлять у больных гипотиреозом с кардиальной патологией и у лиц старше 65 лет, которые могут иметь нераспознанное сердечное заболевание. У этой группы больных наиболее вероятны побочные эффекты заместительной терапии тироксином.

2. Заместительная терапия при «центральном» гипотиреозе

Принципы лечения «центрального» гипотиреоза те же, что и первичного гипотиреоза, но контроль эффективности лечения основывается на определении уровня не ТТГ, а тироксина в крови.

3. Заместительная терапия тироксином при субклиническом гипотиреозе

Назначение L-тироксина обосновано необходимостью компенсации физиологических и биохимических нарушений, которые возникают при снижении продукции тироксина. По мнению большинства исследователей, заместительная терапия при субклиническом гипотиреозе оправдана при уровне ТТГ свыше 10 мЕ/л и наличии антител к ткани щитовидной железы в крови. Целью лечения является нормализация уровня ТТГ, что, как правило, достигается назначением тироксина в дозе 1 мкг/кг веса в день (суточная доза 50–75 мкг).

4. Лечение диффузного эутиреоидного зоба

Т.к. основная причина этого заболевания – недостаток поступления в организм йода, наиболее оптимальным методом лечения диффузного зоба является назначение препарата Тиреокомб, содержащего 70 мкг Т4, 10 мкг Т3,150 мкг йодида калия. Лечение назначается на срок не менее 6–12 месяцев.

5. Супрессивная терапия тироксином для профилактики рецидива узлового зоба после оперативного лечения

Рекомендуется прием тироксина всем больным с тотальной тиреоидэктомией. После односторонней резекции щитовидной железы прием тироксина рекомендован тем больным, у которых уровень ТТГ через 2 месяца после операции превышает верхнюю границу нормы (5 мЕ/л).

6. Супрессивная терапия при раке щитовидной железы

Супрессивную терапию тиреоидными гормонами следует назначать всем больным дифференцированным раком щитовидной железы после операции. Задачей супрессивной терапии является снижение концентрации ТТГ в крови до уровня менее 0,1 мЕ/л. Для этого используются более высокие дозы тироксина, чем для заместительной терапии: обычно от 2,2 до 2,5 мкг/кг веса в день.

КАЛЬЦИТОНИН

Еще одним гормоном щитовидной железы является кальцитонин – гормон, вырабатываемый парафолликулярными С-клетками щитовидной железы и вызывающий снижение уровня кальция в крови при его значении выше 2,5 ммоль/л. Являясь антагонистом паратиреоидного гормона, совместно с ним участвует в регуляции обмена кальция в организме. Уменьшает резорбцию костной ткани, способствует переходу Са2+ и фосфатов из крови в костную ткань, снижает активность остеокластов и их количество, содержание Са2+ в сыворотке крови, увеличивает активность остеобластов. Оказывая прямое действие на почки, снижает канальцевуюреабсорбцию Са2+, Na+ и фосфора. Подавляет желудочную секрецию и экзокринную функцию поджелудочной железы. При болях костного происхождения оказывает анальгезирующее действие. Длительность гипокальцемического действия однократной дозы составляет 6–10 ч.

Кальцитонин назначают при системных заболеваниях, характеризующихся перестройкой скелета: спонтанном рассасывании костей, болезни Педжета, асептическом некрозе головок бедренных костей, несовершенном остеогенезе, стероидном, климактерическом, паратиреоидном и других видах остеопороза, фиброзной дисплазии, травматическом повреждении костей с осложненным течением процесса (замедленное сращение переломов), травматическом и лучевом остеомиелите, зональной патологической перестройке костей у спортсменов, пародон-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

тозе, альгодистрофии, семейной гиперфосфатемии, гиперкальциемии различного генеза (в т.ч. идиопатической гиперкальциемии новорожденных), тиреотоксикозе, миеломатозе, костных метастазах, гипервитаминозе D, профилактике костных нарушений в результате длительной иммобилизации; болях в костях, связанных с остеолизом и/или остеопенией; остром панкреатите (в составе комбинированной терапии).

Препарат не подходит больным гипокальциемией, беременным и женщинам в период лактации. Также не исследовано его воздействие на детей. Очень осторожно рекомендуется применять лицам, страдающим хроническим ринитом. Интраназальное применение характеризуется повышенной биодоступностью.

При длительном применении кальцитонина лосося, являющегося для человека чужеродным белком, возможно образование антител. При длительности применения до 2 лет появление антител отмечено у 30–60% пациентов, формирование резистентности к лечению наблюдается у 5–15%. Проведение более длительного лечения возможно только у тех пациентов, у которых не отмечено формирования антител. При применении синтетического кальцитонина человека формирование антител наблюдается редко, что позволяет проводить длительное курсовое лечение, не приводящее к развитию резистентности.

ПАРАТГОРМОН

Гормон паращитовидных желез – паратгормон – представляет собой сложное белковое вещество. Эффекты паратгормона направлены в основном на повышение концентрации кальция и снижение концентрации фосфатов в крови путем воздействия на костную ткань, почки и желудочно-кишечный тракт.

В костной системе паратгормон повышает выход из кости легко растворяющейся части кальция, но основной его эффект заключается в ускорении синтеза ферментов, которые вызывают распад костного матрикса. Костная основа под воздействием паратгормона подвергается резорбции (рассасыванию), и ионы кальция высвобождаются в кровь.

В почках паратгормон вызывает усиление выведения фосфатов с мочой и усиливает обратное всасывание кальция, уменьшая его выведение с мочой. Кроме этого паратгормон усиливает выведение из организма натрия и калия и уменьшает выведение магния.

Еще один эффект действия паратгормона в почках – это преобразование витамина Д из неактивной формы в активную. В желудочно-кишечном тракте паратирин увеличивает всасывание кальция в тонком кишечнике при помощи того же витамина Д. Под воздействием активного метаболита витамина Д увеличивается количество кальция в костной ткани, тем самым увеличивается костная масса. В почках витамин Д вызывает уменьшение выведения кальция с мочой, а в желудочно-кишечном тракте стимулирует активное всасывание кальция и фосфатов из поступившей пищи.

Заместительная терапия паратгормоном при гипопаратиреозе проводится редко, так как при длительном его применении образуются антитела, развивается резистентость к паратгормону. Поэтому в настоящее время не рекомендуется прибегать к длительной заместительной терапии паратгормоном. Основное место в лечении принадлежит витамину D в сочетании с препаратами кальция.

Применение паратгормона при приступах тетании вызывает эффект через 2–3 ч. Его назначают в дозе 2–4 мл подкожно или внутримышечно каждые 3–4 ч до полного прекращения приступа. Вне приступа паратгормон назначают по 1–2 мл ежедневно или через день под контролем уровня кальция в крови.

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

В настоящее время к глюкокортикостероидным (ГКС) гормонам относятся как естественные гормоны коры надпочечников, так и их синтетические аналоги:

- с преимущественно глюкокортикоидной функцией – кортизон и гидрокортизон (кортизол)
- их синтезированные аналоги – преднизон, преднизолон, метилпреднизолон и др.
- включая галогенированные (фторированные) производные – триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон и др.
- Спектр физиологических и фармакологических эффектов глюкокортикоидов:
- адаптогенный
- противовоспалительный
- обезболивающий
- жаропонижающий
- неспецифический мембраностабилизирующий
- противоотечный
- противоаллергический
- иммуносупрессивный
- гематологический
- гемодинамический
- противошоковый
- антитоксический
- противорвотный и др. –
- делает эти препараты чуть ли не универсальными лекарственными средствами, и сегодня трудно найти такое патологическое состояние, при котором на том или ином этапе развития они не были бы показаны.

Среди показаний в первую очередь можно выделить ревматические заболевания, болезни почек, крови, аллергические заболевания, трансплантации, ургентные состояния.

В зависимости от цели различаются три варианта терапии ГКС; при этом любая из них может быть как ургентной, так и плановой.

Заместительная терапия, проводимая при надпочечниковой недостаточности, должна имитировать как базальную секрецию надпочечников и ее суточный ритм, так и ее усиление при стрессе; при этом используемые дозы близки к суточной секреции гормона. Здесь предпочтительнее применять естественный гормон – гидрокортизон, обладающий глюкокортикоидной и определенной минералокортикоидной активностью, в дозе от 20–25 до 30–37, 5 мг в сутки. При незначительном выпадении минералокортикоидной функции (небольшие потери соли) бывает достаточно его одного. При выраженной потере соли или при использовании эквивалентных доз преднизолона (от 5 до 7, 5 мг), который может оказать-

ся более эффективным, добавляется кортикостероид с выраженной минерало- и некоторой глюкокортикостероидной активностью – флудрокортизон (кортинефф, кортеф). На практике применяются те минимальные дозы, которые обеспечивают хорошее самочувствие и работоспособность, нормальный уровень АД и электролитов крови. При стрессе доза гидрокортизона может достигать 250–300 мг в сутки. Для имитации ритма секреции 2/3 дозы назначаются в 8 часов и 1 3 – в 16.

При блокирующей (подавляющей) терапии используется эффект, чаще всего рассматриваемый как побочный, – блокада оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников (ГГКН). Так, при терапии адреногенитального синдрома вводимые извне ГКС кроме заместительной выполняют и блокирующую функцию в отношении гиперсекреции АКТГ и андрогенов. ГКС подавляют и секрецию ТТГ, что наряду со снижением уровня тиреоидсвязывающего глобулина и торможением конверсии Т4 в Т3 уменьшает тиреоидную активность и используется при лечении тиреотоксических кризов. Наиболее активно ось ГГКН подавляется естественными ГКС или препаратами с длительным тканевым периодом полураспада (фторированные гормоны – дексаметазон, бетаметазон); при этом применяются как физиологические, так и более высокие (фармакодинамические) дозы.

Большинство показаний к фармакодинамической терапии базируются на одной особенности ГКС – уникальном сочетании противовоспалительного и иммунодепрессивного эффектов. Это сочетание лежит в основе традиционных представлений о том, что так называемые ревматические болезни, где воспаление является следствием иммунопатологического процесса, служат чуть ли не абсолютным показанием к ее проведению.

Приняты принципиально разные схемы назначения ГКС:

- начиная с наименьшей возможной дозы, увеличивают ее при недостаточном эффекте до оптимальной; при этом возникает опасность увеличения сроков лечения, потери эффективности и развития побочного действия;
- начиная с максимальных суточных доз, их снижают после получения клинического эффекта; при этом достигается скорейший эффект, уменьшаются длительность лечения и суммарная доза ГКС;
- существует еще и третья схема – лимфатический метод введения, когда ГКС применяют начиная с максимальной дозы и снижая ее по 3х дневной схеме.

В зависимости от суточной дозы (в пересчете на преднизолон) и длительности применения ГКС принято выделять несколько видов терапии, имеющих различные показания:

- в ситуациях, непосредственно угрожающих жизни, назначается интенсивная терапия сверхвысокими (до 500–4000 мг внутривенно) или средними/высокими (25–150 мг внутрь) дозами (пероральная доза преднизолона эквивалентна примерно 1/6 внутривенной) – такая терапия может проводиться несколько дней и не требует постепенной отмены;
- при тяжелых обострениях или при хроническом течении тяжелых заболеваний (лейкозы, некоторые коллагенозы, гемолитическая анемия, тромбоцитопении) проводится лимитированная терапия, ограниченная неделями при использовании внутрь высоких доз (80–200 мг) и неделями или месяцами в случае применения средних доз (25–60 мг); максимальные дозы, назначаемые вначале, по мере улучшения состояния ступенчато уменьшаются с последующим переходом на поддерживающие;

- при ряде хронических заболеваний (бронхиальная астма, ревматоидный артрит) проводится длительная терапия низкими дозами (до 10 мг), однако дозы менее 5 мг скорее всего являются лишь заместительными и дают клинический эффект только при атрофии коры надпочечников, индуцированной длительной глюкокортикоидной терапией.

Режим дозирования

Наиболее перспективными можно считать прерывистые схемы применения, когда за счет увеличения суточной дозы препарат принимается не каждый день. Самой эффективной представляется внутривенная пульс-терапия максимальными дозами, однако она оказывается и самой небезопасной. Значительно более безопасным должен быть признан режим «мини-пульс», который, однако, уступает по эффективности пульс-терапии. Столь же эффективно назначение умеренной/высокой дозы, разделенной на несколько приемов; но по безопасности этот режим уступает «мини-пульсу». Далее по эффективности следуют альтернирующий режим (через день удвоенные суточные дозы с последующим постепенным уменьшением) и режим ежедневного однократного назначения умеренной/высокой дозы; первый из них безопаснее и по этому критерию приближается к «мини-пульсу». Наиболее безопасна терапия низкими дозами, которая, однако, обеспечивает лишь поддерживающий эффект. Эффективна также и лимфатическая терапия, проводимая по уменьшающейся нисходящей 3-х дневной схеме.

При всех ежедневных схемах ГКС следует назначать в ранние утренние часы (между 6 и 8 часами); если же одноразовый прием невозможен из-за величины дозы, 2/3 дозы назначаются в 8 часов и 1/3 – днем (около полудня). При любом режиме дозирования по достижении планируемого эффекта доза постепенно снижается до поддерживающей или препарат отменяется вовсе.

Меры профилактики вторичной надпочечниковой недостаточности

1. За исключением неотложных состояний и специальных показаний применять глюкокортикоиды в соответствии с циркадным ритмом.
2. Максимально широко использовать альтернирующую терапию.
3. При курсе лечения более 10 дней отмену глюкокортикоидов производить с постепенным снижением их дозы. Режим отмены зависит от длительности приема глюкокортикоидов. При курсе от нескольких недель до нескольких месяцев допустимо снижение дозы на 2,5–5 мг преднизолона (или эквивалентное количество другого препарата) каждые 3–5 дней. При более продолжительном применении необходимо понижать дозу более медленно – на 2,5 мг каждые 1–3 недели. Особую осторожность следует соблюдать при снижении суточной дозы менее 10 мг (преднизолона).
4. После отмены глюкокортикоидов, которые применялись на протяжении 2 недель и более, в течение 1,5–2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. При необходимости проводить защитную терапию глюкокортикоидами.

Противопоказания для назначения глюкокортикоидов являются только относительными и должны приниматься во внимание при планировании длительной терапии. В неотложных ситуациях глюкокортикоиды вводят без учета противопоказаний.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Относительные противопоказания к назначению глюкокортикоидов:

- Сахарный диабет (особенно опасны фторированные глюкокортикоиды)
- Психические заболевания, эпилепсия
- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки
- Выраженный остеопороз
- Тяжёлая артериальная гипертензия
- Тяжёлая сердечная недостаточность

Побочные эффекты глюкокортикоидной терапии при длительном пероральном приеме:

- экзогенный синдром Кушинга: прибавка массы тела с ожирением туловища и лунообразностью лица, появление стрий, атрофия кожи, акне, гирсутизм, сосудисто-геморрагический диатез, остеопороз, гипертензия, задержка натрия, отеки, отрицательный баланс калия и кальция, отрицательный азотистый баланс, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет, гиперлипопротеинемия, нарушения сексуальной функции и менструаций, миопатия, задержка роста, лейкоцитоз, эозинопения, лимфопения;
- торможение секреции АКТГ, приводящее к функциональной инактивации коры надпочечников, атрофии коры надпочечников, надпочечниковой недостаточности;
- прочие побочные эффекты: снижение резистентности к инфекции, угнетение иммунитета, обострение туберкулезного процесса, нарушение заживления ран, повышение аппетита, гиперактивность, эйфория, беспокойство, психозы, кожная эритема, склонность к тромбозам, провокация глаукомы, катаракта, асептические некрозы костей, пептическая язва.

Преднизолон и метилпреднизолон выпускаются в России под следующими торговыми наименованиями: Декортин, Медопред, Метипред, Медрол, Метилпреднизолон, Ново-Преднизолон, Преднигексал, Преднизол, Преднизолон, Преднизолон Йенафарм, Преднизолон Никомед, Преднизолон-АКОС, Преднизолон-Дарница, Преднизолона ацетат, Преднизолона гемисукцинат, Преднизолона натрия фосфат, Преднизолон-М.Дж, Солю-Декортин, Шеризолон.

МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ

Минералокортикоиды – гормоны коры надпочечников, влияющие на минеральный обмен, главным образом на обмен натрия и калия. К этой группе относятся альдостерон (13-альдостерон, или 18-оксикортикостерон), 11-дезоксикортикостерон (ДОК или кортексон), 18-окси-ДОК и 11-дезоксикортизол (соединение S, или кортексолон).

Минералокортикоиды стимулируют задержку ионов натрия в крови и выведение ионов калия и водорода. Наиболее активен из них альдостерон; его минералокортикоидная активность превосходит аналогичную активность других минералокортикоидов более чем в 100 раз. Эти гормоны способствуют реабсорбции (обратное всасывание) в почечных канальцах ионов натрия и секреции ионов калия. Таким образом, под влиянием минералокортикоидов в организме задерживается натрий и усиливается выделение из организма ионов калия.

При избыточной продукции минералокортикоидов возникают:

- отеки, связанные с увеличением в организме количества натрия и задержкой воды;

- повышение артериального давления;
- гипокалиемия (уменьшение содержания в крови калия), которая обычно сопровождается мышечной слабостью и аритмиями.

При недостатке минералокортикоидов усиливается выделение натрия и воды почками, что приводит к обезвоживанию организма. Такое обезвоживание является одним из симптомов общей недостаточности надпочечников (болезнь Аддисона), которая может возникнуть при поражениях надпочечников.

Основной минералокортикоид – альдостерон. При введении альдостерона (или дезоксикортикостерона ацетата) здоровому человеку начальный период задержки натрия сменяется натрийурезом, и через 3 – 5 дней натриевый баланс восстанавливается. Поэтому-то и не развиваются отеки. Данное явление называют феноменом ускользания, подразумевая ускользание почечных канальцев из-под задерживающего натрий действия хронически вводимого альдостерона.

Секреция альдостерона контролируется тремя механизмами: системой ренин-ангиотензин, калием и АКТГ. Система ренин-ангиотензин играет главную роль в регуляции объема внеклеточной жидкости за счет изменения секреции альдостерона. Так, ренин-ангиотензиновая система восстанавливает объем циркулирующей крови, вызывая индуцированную альдостероном задержку натрия при возникновении объемного дефицита и снижая альдостеронзависимую задержку натрия в условиях увеличения объема внеклеточной жидкости. Он является главным регулятором объема внеклеточной жидкости и главным регулятором обмена калия. Эти эффекты опосредуются связыванием альдостерона в тканях-мишенях со специфическими белковыми рецепторами минералокортикоидов. Объем жидкости регулируется за счет прямого действия на транспорт натрия в почечных канальцах. Альдостерон влияет преимущественно на дистальные извитые канальцы, где он вызывает снижение экскреции натрия и увеличивает экскрецию калия. Реабсорбция ионов натрия сопровождается падением трансмембранного потенциала и тем самым усиливает отток положительно заряженных ионов из клетки в просвет канальца. В эпителиальной клетке канальца присутствует и большое количество ионов водорода. Так как их концентрация в просвете канальца выше, чем в клетке, они должны секретироваться активно. Однако сниженный положительный заряд внутри просвета позволяет при той же величине энергетических затрат секретироваться большему количеству водорода. Альдостерон и другие минералокортикоиды действуют также на эпителий протоков слюнных, потовых и желез желудочно-кишечного тракта, всюду вызывая реабсорбцию натрия и обмен его на ионы калия. Ионы калия непосредственно регулируют секрецию альдостерона, действуя независимо от системы ренин-ангиотензин. Пероральная нагрузка калием у здорового человека увеличивает секрецию и экскрецию альдостерона, а также его уровень в плазме крови. Физиологические количества АКТГ остро стимулируют секрецию альдостерона, но при инфузии АКТГ более 10–12 ч этот эффект исчезает, роль АКТГ в регуляции синтеза и секреции альдостерона незначительна. Например, у лиц, в течение нескольких лет получающих высокие дозы стероидов, что должно было бы полностью подавлять продукцию АКТГ, секреторные реакции альдостерона на ограничение натрия остаются нормальными. Таким образом, хроническая недостаточность АКТГ сама по себе не сказывается на реактивности клеток клубочковой зоны. После потребления калия или натрия с пищей величина реакции альдостерона

на острую стимуляцию меняется. Повышенное потребление калия или сниженное потребление натрия усиливает реакцию клеток клубочковой зоны на острую стимуляцию АКТГ, ангиотензином II и/или калием. В регуляции секреции альдостерона принимают участие также нейротрансмиттеры (дофамин и серотонин) и некоторые пептиды, такие как предсердный натрийуретический фактор, g-меланоцитстимулирующий гормон (g-МСГ), бета-эндорфин и неидентифицированный гипофизарный фактор, стимулирующий продукцию альдостерона.

Таким образом, в регуляции секреции альдостерона участвуют как стимулирующие, так и ингибирующие факторы.

Показания к применению

- замещающая терапия при первичной надпочечниковой недостаточности (болезнь Аддисона);
- первичная гипотония с ортостатическими нарушениями;
- миастения (заболевание, сопровождающееся мышечной слабостью).

Назначают препараты внутримышечно или под язык. Передозировка может привести к отекам и повышению артериального давления из-за гипернатриемии и анорексии, запору, нарушению сердечной деятельности из-за гипокалиемии, может быть даже гипокалиемический алкалоз.

В качестве лекарства применяют синтетические заменители – дезоксикортикостерона ацетат или триметилацетат (перкортен).

ИНСУЛИН

Инсулинотерапия сахарного диабета на современном этапе

Непосредственной целью инсулинотерапии является максимально возможная имитация физиологического профиля инсулиновой секреции и достижение, таким образом, близких к норме показателей углеводного обмена.

Конечной целью инсулинотерапии является предотвращение поздних осложнений СД или по крайней мере снижение риска и сроков их развития наряду с улучшением качества жизни пациентов. Инсулинотерапия является заместительной терапией. Введение инсулина жизненно необходимо лицам с диабетом 1-го типа и может применяться в ряде ситуаций для лиц с диабетом 2-го типа.

Многочисленные препараты инсулина, имеющиеся на рынке, различаются по продолжительности действия: препараты короткого и ультракороткого действия; препараты средней продолжительности и препараты длительного действия. У препаратов инсулина короткого действия (актрапид НМ, хумулинрегуляр) начало действия – через 30 мин после введения; максимум действия между 2–3 (4) ч после введения и продолжительность – до 6–8 ч.

Аналоги инсулина человека или инсулины ультракороткого действия: новорапид, хумалог и апидра отличаются от препаратов инсулина короткого действия более быстрым наступлением эффекта (через 10–20 мин после введения), кроме того у них короче общая продолжительность периода воздействия (3–4 ч) по сравнению с инсулином короткого действия.

Длительность действия у аналогов инсулина или препаратов инсулина ультракороткого действия (новорапид, хумалог и апидра) короче, чем у препаратов инсулина человека короткого действия, а максимальный эффект их действия совпадает с постпрандиальной гипергликемией. Известно, что естественный инсулин как в β-клетках островка поджелудочной железы, так и в растворе инсулина короткого действия присутствует в виде гексамеров. При парентеральном введении препаратов инсулина происходит вначале диссоциация гексамеров до димеров и мономеров, в виде которых инсулин всасывается в межклеточную жидкость и кровь, достигая клеток мишеней, где он и оказывает свое биологическое действие. Быстродействующие аналоги инсулина человека или препараты ультракороткого действия имеют сниженную способность к образованию димеров и гексамеров, т. е. большая часть молекул аналогов инсулина начинает всасываться в виде мономеров из подкожной клетчатки сразу после инъекции, при этом они создают в течение короткого времени концентрации, достаточные для оказания биологического действия.

Человеческие инсулины короткого действия сегодня в значительной степени вытеснены аналогами ультракороткого действия, поскольку последние быстрее начинают действовать, обеспечивают более ранний пик инсулинемии и быструю элиминацию. Эти характеристики в большей степени соответствуют понятию «прандиальный инсулин», который идеально сочетается с нормальным потреблением пищи. Кроме того, риск поздней постпрандиальной гипогликемии значительно меньше при назначении аналогов короткого действия в связи с их быстрой элиминацией. В дополнение к ним базальный инсулин обеспечивает контроль гликемии между приемами пищи и натощак.

К препаратам инсулина средней продолжительности действия относятся: протафан НМ (Ново Нордиск), хумулин Н или НПХ (Эли Лилли), инсуманбазал (Санофи-Авентис). Начало действия этих препаратов – через 1,5 ч после введения; максимум действия – через 4–12 ч и длительность действия – 18–24 ч. Следует иметь в виду, что у препаратов указанной группы имеются незначительные вариации (± 1–1,5 ч) как максимальной эффективности, так и общей продолжительности действия. Имея уровень pH, близкий к pH тканей организма, большинство препаратов инсулина пролонгированного действия почти не разрушаются в месте введения, сохраняя практически 100%-ную активность.

Гипогликемический эффект инсулинов продленного действия гораздо дольше, чем препаратов инсулина короткого действия, благодаря медленному поступлению из места инъекции в межклеточную жидкость и центральное кровообращение. В качестве пролонгатора всасывания инсулина из места введения препаратов типа НПХ (протафан, хумулин и др.) используется белок протамин, получаемый из молок лососевых рыб. Инсулины НПХ можно смешивать в одном шприце в любых соотношениях с препаратами короткого действия без изменения фармакокинетики составляющих их частей.

К беспиковым аналогам инсулина относятся Лантус и Детемир. Эффект Лантуса начинается через 1–2 часа после введения и длится до 24 часов. Его равномерное всасывание обеспечивает постоянную концентрацию препарата в крови и сравнимо с физиологической базальной секрецией инсулина здорового человека.

Современная медицина располагает большим набором препаратов инсулина человека и его аналогов, с помощью которых возможно поддержание компенсации углеводного обмена на протяжении длительного периода. Это позволяет повысить качество жизни больных СД, отсрочить появление и скорость прогрессирования сосудистых осложнений, а следовательно, снизить частоту инвалидиза-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ции и уменьшить летальность данной категории пациентов. Это, в свою очередь, несомненно, позволит в какой-то степени сократить экономические потери, которые несет сегодня государство.

ГОРМОНЫ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

Половые стероиды циркулируют в сыворотке крови в связанной с белком и свободной форме. Белок является переносчиком гормона к месту реализации его эффекта и своего рода депо, предохраняющим гормон от преждевременного разрушения. Свободная форма активна и оказывает действие на клетки-мишени различных органов, имеющих к ним рецепторы, проявляющие циклическую изменчивость. Взаимодействие свободной формы гормона с высокоспецифичным рецептором активирует в клетке-мишени системы, которые переводят сигнал половых стероидов в биохимические процессы (активация РНК, синтез белка и т.п.).

Эстрогены

Эстриол при определенных лабораторных условиях обладает антиэстрогенным действием. В основе этого лежит его способность к кратковременной оккупации эстрогеновых рецепторов. Это позволяет высказывать мнение о защитной роли эстриола при раке молочной железы. Однако, если эстриол вводить в организм постоянно в больших дозах, его активность становится такой же, как у эстрона и при определенных метаболических ситуациях эстриол может оказывать дополнительное воздействие на рост молочной железы и матки, а также на склонность тканей к малигнизации.

Прогестерон

Показания к применению эстрогенов: первичная и вторичная аменорея, дисменорея, метроррагии, гипофункция яичников, бесплодие, климакс, постменопаузальный период.

Показания к применению прогестинов: первичная и вторичная аменорея, предменструальный синдром, угрожающий или привычный выкидыш, эндометриоз, бесплодие, менопауза.

Андрогены (тестостерон, ДЭА и его сульфат)

Показания к применению препаратов тестостерона:

Недостаточность андрогенов у мужчин: задержка полового созревания, олигоспермия, недоразвитие половых органов, гипопитуитаризм, бесплодие при нарушении сперматогенеза, климактерический синдром, посткастрационный синдром, импотенция, остеопороз.

Основные принципы успешного применения андрогенов:

- правильно установленный диагноз;
- исключение противопоказаний;
- правильный выбор препарата;
- правильное введение препарата;
- правильный подбор режима введения препарата;
- соответствующий мониторинг;
- адекватная длительность терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Christian Unkelbach, Adam J. Guastella, and Joseph P. Forgas. Oxytocin Selectively Facilitates Recognition of Positive Sex and Relationship Words // Psychological science. 2008. V. 19. P. 1092–1094.
2. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on Adult Growth Hormone Deficiency // J ClinEndocrinolMetab 1998; 83: 379–381.
3. De Dreu C.K. W., Greer L.L., Handgraaf M.J.J., Shalvi S., Van Kleef G.A. Oxytocin modulates selection of allies in intergroup conflict. Proc. R. Soc. B. 2012: 1150–1154.
4. de Oliveira L.F., Camboim C., Diehl F., Consiglio A.R., Quillfeldt J.A. Glucocorticoid-mediated effects of systemic oxytocin upon memory retrieval. Neurobiology of Learning and Memory. – 2007. – 87 (1): 67–71.
5. HasseWalum, Lars Westberg, Susanne Henningsson, Jenae M. NeideРГiser, David Reiss, Wilmarlgl, Jody M. Ganiban, Erica L. Spotts, Nancy L. Pedersen, Elias Eriksson, Paul Lichtenstein Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. PNAS. – 2008. – Vol. 105. – № 37. P- 14153–14156.
6. Kirsch P., Esslinger C., Chen Q. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. The Journal of Neuroscience 2005. –25 (49): 11489–93.
7. Krause E.G., de Kloet A.D., Flak J.N., Smeltzer M.D., Solomon M.B., , et al. Hydration State Controls Stress Responsiveness and Social Behavior J. Neurosci. 2011: № 4.- 5470–5476.
8. Leonie Welberg Neuropeptides: Vasopressin: not just for males (англ.). Nature Reviews Neuroscience. Nature. Nature Reviews Neuroscience 2008. – 9, 890–891.
9. Meyer Dixie. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Their Effects on Relationship Satisfaction. The Family Journal. 2007. – 15 (4): 392–397.
10. Ring R.H. The Central Vasopressinergic System: Examining the Opportunities for Psychiatric Drug Development // Current Pharmaceutical Design. – 2005. – T. 11. – C. 205–225.
11. Shamay-Tsoory S.G., Fischer M., Dvash J., Harari H., Perach-Bloom N., Levkovitz Y. Intranasal administration of oxytocin increases envy and schadenfreude (gloating). Biological Psychiatry 2009. – 66 (9): 864–70.
12. Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, et al. (November 2005). «Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice». Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 102 (44): 16096–101.
13. Wermter A.K., Kamp-Becker I., Hesse P., Schulte-Körne G., Strauch K., Remschmidt H. «Evidence for the involvement of genetic variation in the oxytocin receptor gene (OXTR) in the etiology of autistic disorders on hiCTГ-functioning level». American Journal of Medical Genetics. 2009. Part B, Neuropsychiatric Genetics 153B (2): 629–39.
14. Zoe R. Donaldson, Larry J. Young. Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. Science. – 2008. Vol. 322 no. 5903 pp. 900–904
15. ДедовИ.И., МельниченкоГ.А., ФадеевВ.Ф. Эндокринология. – М.:ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 432с.:ил.
16. Лукашов Н.Н., Безбородько С.А., И.П.Кувик. Кальцитонин – гормон и лекарственное средство. Укра↓нськийтерпевтичний журнал. 2009. № 2.
17. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Скрынник Е.М. Заместительная и супрессивная терапия левотироксином в практике эндокринолога // ConsiliumMedicum, 2009. – том 11, №12.
18. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова и М.В.Шестаковой. Изд. 4-е, доп. 4-й выпуск. М., 2009.
19. Дедов И.И., Емельянов А.О., Петеркова В.А., Кураева Т.Л. Инсулиновая помпа в лечении сахарного диабета у детей и подростков. М., 2008.
20. Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков. И.И.Дедов, В.А.Петеркова, Т.Л.Кураева Педиатрия №1,2010.
21. ADA Clinical Practice Recommendations 2006. Diabet Care 2006; 29 (Suppl. 1).

22. Brand CL et al. Diabetologia (EASD) 2006; 49 (Suppl. 1): 1013.
23. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Pediatric Diabetes 2009; 10 (Suppl. 12): 210.
24. Management of Hyperglycemia in type 2 Diabetes: a consensus statement ADA/EASD Diabetes Care 2008; 31 (Suppl. 1).
25. Захурдаева Л.Д., «Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты». «Медицинские аспекты здоровья женщины» № 8 (37), 2010, стр. 41–45.
26. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Руководство для врачей. СПб.: СОТИС, 1995.
27. Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2008.
28. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C et al. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. Jan 31 2002; 346 (5): 340–52.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. Osteoporosis. Practice Bulletin. N 50, January, 2004.
30. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В., Гинекологическая эндокринология, 2010, 528с.
31. Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment and monitoring of lateonsethypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. Eur J Endocrinol 2008; 159 (5): 507–14.
32. Cupelian et al. Low sex hormone-binding globulin, total testosterone, and symptomatic androgen deficiency are associated with development of the metabolic syndrome in nonobese men. J ClinEndocrinolMetab 2006; 91 (3): 843–50.
33. Heufelder A, Gooren L, Bunck M, Saad F. Testosterone Treatment Enhances the Favorable Effects of Exercise and Diet on Inflammation, Metabolism and Coagulation Markers in Hypogonadal Men with the Metabolic Syndrome. Presented at The Endocrine Society Annual Meeting, Toronto, Canada. ENDO 2007. Abstr. OR35–2.
34. Laaksonen et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. Eur J Endocrinol 2003; 149 (6): 601–8.
35. Makhsida N, Shah J, Yan G et al. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. J Urol 2005; 174 (3): 827–34.
36. Simanainen U, Brogley M, Gao YR et al. Length of the human androgen receptor glutamine tract determines androgen sensitivity in vivo. MolCellEndocrinol 2011.

Глава 4. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1 АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипоталамус является областью мозга, которая управляет огромным числом функций организма. Он расположен в середине основания мозга, и инкапсулирует большую часть третьего желудочка. Гипоталамус является центральным органом нейрогормональной системы: регулирует выделение и распределение гормонов в нужных количествах и в нужное время. Гипоталамус является неотъемлемой частью головного мозга, имеет коническую форму, которая в виде воронкообразного стебля соединяется с гипофизом. Задняя часть гипоталамуса называется медианой. Гипоталамус содержит много нейросекреторных клеток и является местом, куда поступают все сигналы, идущие от всех нервных клеток головного мозга. Затем он на основе этой информации передает необходимые команды в гипофиз и все нижележащие структуры головного мозга (Рис. 4.1.1).

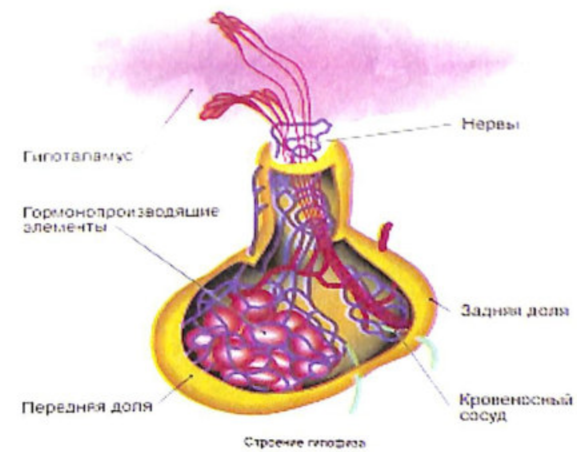


Рис. 4.1.1. Гипоталамо-гипофизарная система

Гипофиз (hypophysis, glandula pituitana. греч. hypo – + phyō, будущее время physō расти; синоним: мозговой придаток, питуитарная железа) – железа внутренней секреции, непосредственно влияющая на деятельность организма и регулирующая функции зависимых от нее периферических эндокринных желез. Анатомически и функционально гипофиз составляет центральное звено в регуляции и координации вегетативных функций организма, связан с гипоталамусом в единый нейроэндокринный комплекс, обеспечивает постоянство внутренней среды организма.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Гипофиз расположен на вентральной поверхности головного мозга на основании черепа на дне турецкого седла клиновидной кости. Представляет собой образование овальной формы размером 1х1,3х0,6см, масса в среднем составляет 0,5 – 0,6г. Размеры и масса гипофиза могут изменяться в зависимости от его функционального состояния. Гипофиз состоит из двух различных частей:

- Передняя доля гипофиза, или *аденогипофиз* является классической частью железы и состоит преимущественно из клеток, которые выделяют белковые гормоны.
- Задняя доля гипофиза, или *нейрогипофиз* – это расширение гипоталамуса, состоит в основном из аксонов нейронов гипоталамуса, идущих вниз, как большой сверток за передней долей гипофиза. Он также образует так называемый стебель гипофиза, разделяющий железу от переднего гипоталамуса.

Обе доли гипофиза отличаются своим происхождением, структурой, функцией, имеют независимое кровоснабжение и собственную морфофункциональную связь с гипоталамусом (Рис. 4.1.2).

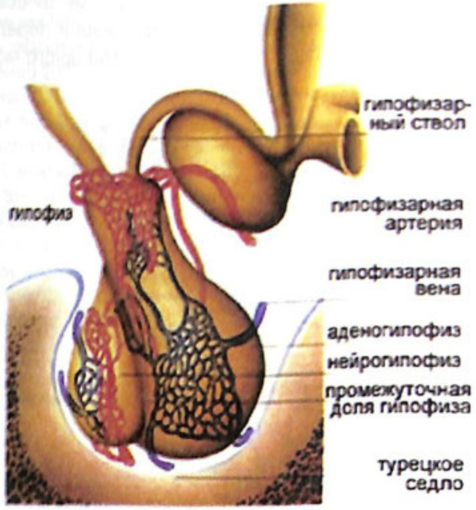


Рис. 4.1.2. Кровоснабжение гипофиза.

Гипоталамо-гипофизарная система – морфофункциональное объединение структур гипоталамуса и гипофиза, принимающее участие в регуляции основных вегетативных функций организма. Главными структурными и функциональными компонентами гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) являются нервные клетки двух типов – нейросекреторные, вырабатывающие *пептидные гормоны:* ***вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин***, и клетки, главным продуктом которых являются ***моноамины*** (моноаминергические нейроны). Секреция этих гормонов регулируется соотношением концентраций норадреналина, ацетилхолина и серотонина в гипоталамусе и отражает функциональное состояние висцеральных органов и внутренней среды организма.

Пептидергические клетки формируют крупные ядра – супраоптическое, паравентрикулярное и заднее. Нейросекрет, вырабатываемый этими клетками, с током нейроплазмы попадает в нервные окончания нервных отростков. Основная масса веществ поступает в заднюю долю гипофиза, где нервные окончания аксонов нейросекреторных клеток тесно контактируют с капиллярами, и переходит в кровь. Окситоцин регулирует сокращение матки во время родов и участвует в регуляции лактации. Вазопрессин, или антидиуретический гормон, регулирует водный обмен и стимулирует обратную резорбцию воды в почках и сужает сосуды. Помимо антидиуретического эффекта, вазопрессин стимулирует синтез гипофизарного адренокортикотропного гормона (АКТГ), секрецию 17-кетостероидов.

Различные рилизинг-гормоны, вырабатываемые гипоталамусом оказывают ***прямое*** стимулирующее или тормозящее действие на секрецию гипофизарных гормонов. При этом между гипоталамусом и гипофизом существуют ***обратные связи***, с помощью которых регулируется синтез и секреция гормонов. Принцип обратной связи выражается в том, что при увеличении продукции железами внутренней секреции гормонов уменьшается секреция гормонов гипоталамуса. Выделение гормонов гипофиза приводит к изменению функции эндокринных желез; продукты их деятельности с током крови попадают в гипоталамус и, в свою очередь, влияют на его функции.

Ряд гормонов передней доли гипофиза получил название тропных. Это – тиреотропный гормон (ТТГ), адренокортикортикотропный гормон(АКТГ), соматотропный гормон, или гормон роста (ГР), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) и др. В промежуточной доле гипофиза синтезируется меланоцитстимулирующий гормон (МСГ). В задней доле накапливаются вазопрессин и окситоцин.

Взаимосвязь между гипоталамусом и передней долей гипофиза осуществляется благодаря сосудистым связям между этими органами. При этом секреция гормонов передней доли гипофиза находится под строгим контролем гипоталамических гормонов. Эти гормоны гипоталамуса достигают передней доли гипофиза следующим путем:

Гипофизарная артерия разветвляется на капиллярное русло в нижнем гипоталамусе, и гормоны гипоталамуса, предназначенные для передней доли гипофиза, выделяются в капиллярную кровь. Кровь из этих капилляров стекает в гипоталамо-гипофизарные портальные вены. Портальная система ГГС определяется как система капилляров между гипофизом и гипоталамусом, в которой гипофизарная артерия привносит артериальную кровь в гипофиз, а отток крови осуществляется через гипофизарную вену.

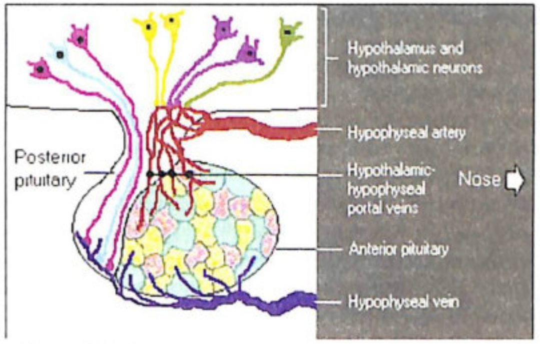


Рис. 4.1.3. Модель сосудистых связей ГГС

Капилляры в передней доли гипофиза, которые собирают гормон, сливаются в вены, которые впадают в систему портального кровотока. Эти сосуды также собирают капиллярную кровь из задней доли гипофиза (Рис. 4.1.3).

Таким образом, на сегодняшний день в гипоталамусе обнаружено 10 нейрогормонов–**7 стимулирующих:** кортиколиберин(КРГ), тиреолиберин (ТРГ), люлиберин (ЛГРГ), фоллиберин (ФСГ-РГ). Большинство авторов считают, что ЛГ-РГ и ФСГ-РГ являются идентичными и это один гормон – гонадолиберин (ГнРГ). Еще вырабатывается соматолиберин (ГРРГ), пролактолиберин (ПРГ) и меланолиберин (МРГ); и **3 ингибирующих –** пролактостатин, меланостатин и соматостатин.

Собственными гормонами гипофиза являются **АКТГ,** продуцируемый базофилами гипофиза в составе проопиомеланокортина (ПОМК), дающее начало группе биоактивных веществ АКТГ, β-эндорфину, β-липотропину, γ- МСГ и γ–липотропину. АКТГ способствует биосинтезу и секреции стероидных гормонов корой надпочечников, стимулирует гипертрофию и гиперплазию пучковой зоны адреналовой коры, имеет также меланоцитстимулирующую и липотропную активность. **ТТГ** – главный регулятор морфогенеза фолликулярного аппарата щитовидной железы, вырабатывается также базофилами, является стимулятором секреции тиреоидных гормонов – трийодтиронина и тироксина. **Гонадотропины: ЛГ и ФСГ** вырабатываются особыми базофилами. Эффекты действия этих гормонов зависимы друг от друга и протекают синхронно. В целом они обеспечивают репродуктивные процессы у лиц обоего пола, **ФСГ** индуцирует созревание фолликулов в яичниках и сенсибилизирует их к действиюЛГ, повышает секрецию эстрадиола у женщин, стимулирует сперматогенез и повышает концентрацию тестостерона у мужчин. **ЛГ** способствует разрыву фолликула с образованием желтого тела и стимулирует секрецию прогестерона у женщин, у мужчин ускоряет рост интерстициальных клеток в семенниках и секрецию андрогенов. **Пролактин (ПРЛ)** вырабатывается эозинофилами, стимулирует развитие молочных желез и лактацию, способствует проявлению эффекта стероидов на вторичные половые признаки у мужчин, стимулирует секреторную активность желтого тела, участвует в регуляции жирового обмена. **Гормон роста (ГР)** или соматотропин вырабатывается эозинофилами, стимулирует выделение печенью соматомединов, определяющий рост организма, регулирует анаболические процессы, обладает лактогенной активностью.

Функциональные тесты для диагностики заболеваний системы гипофиз-надпочечники (таблица 4.1.1)

Таблица 4.1.1

Функциональные тесты для скрининга системы гипофиз-надпочечники

Функциональный тест	Исследуемая функция
Кортизол – суточный профиль	Циркадный ритм
Тест на стимуляцию с АКТГ	Стимуляция надпочечников с помощью АКТГ
Тест с кортикотропин рилизинг-гормоном (КРГ-тест)	Стимуляция гипофизарной секреции АКТГ соответствующим рилизинг-гормоном
Тест с лизином-вазопрессином (LVP-тест)	Стимуляция гипофизарной секреции АКТГ с помощью лизин-вазопрессин активности
Тест с метопироном	Стимуляция гипофизарной секреции АКТГ путем ослабления отрицательной обратной связи кортизола
Инсулиновый гипогликемический тест	Определение резервов АКТГ и СТГ
Дексаметазоновый тест (2 мг в день)	Нормальное ингибирование гипофизарной секреции АКТГ с помощью стероидной обратной связи
Дексаметазоновый тест (8 мг в день)	Ингибирование гипофизарной секреции АКТГ путем увеличения дозы стероидов, которые типичны для синдрома Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения

1. Суточный профиль кортизола.

Показания:

– диагностика синдрома Кушинга.

Принцип.

Картину суточной продукции кортизола получают путем повторного определения этого гормона в плазме крови с регулярными интервалами в течение 24 часов.

Выполнение

Образцы крови для определения крови берутся, например, в 8, 12,18 и 24 часа.

Интерпретация

Нарушенный суточный ритм типичен для синдрома Кушинга любого происхождения. Такой же результат получается при остром психозе и острых системных заболеваниях.

2. Стимуляционные тесты.

2.1. Тест на стимуляцию с АКТГ

Диагностика недостаточности надпочечников.

Принцип

Способность надпочечников к стимуляции подтверждается внутривенным введением АКТГ.

Выполнение

Короткий тест с АКТГ : 0,25 мг синтетического АКТГ 1–24 вводится внутривенно болюсно. Пробы крови берутся до инъекции, а также через 1 и 2 часа после нее. В случае, если предполагается недостаточная функция надпочечников, рекомендуется перед АКТГ тестом дать пациенту 0,1 мг 9-альфа – фторкортизола или 1–2 мг дексаметазона.

Длительный тест с АКТГ : вливание в течение 8 часов 0,5 мг синтетического АКТГ 1–24 в 500 мл физиологического раствора болюсно. Пробы крови берутся до вливания, затем через 4, 6 и 8 часов после начала инфузии. Длительный тест используется только в том случае, когда дополнительно исследовано содержание стероидных гормонов в моче.

Интерпретация.

Если уровень кортизола в плазме крови превышает 250 мкг/л, то недостаточная функция надпочечников исключается. При нескольких повторных АКТГ тестах можно различить первичную и вторичную недостаточность надпочечников.

В случае вторичной недостаточности коры надпочечников после тест с АКТГ наблюдается повышениеуровня кортизола.

В случае синдрома Кушинга с двусторонней гиперплазией надпочечников наблюдается массивное увеличение уровня кортизола в плазме крови (гиперчувствительность надпочечников).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

В случае синдрома Кушинга, вызванного автономной опухолью надпочечников, у 50% пациентов наблюдается небольшое увеличение уровня кортизола в плазме крови и у 50% пациентов его увеличения не обнаруживается.

2.2. Тест с кортикотропин рилизинг-гормоном (КРГ тест).

Показания:

- недостаточная кортикотропная функция гипофиза;
- дифференциальная диагностика синдрома Кушинга.

Принцип.

Кортикотропин рилизинг-гормон (КРГ) – пептид, состоящий из 41 аминокислотного остатка. КРГ, который ответственен за секрецию АКТГ, вырабатывается нейронами паравентрикулярного ядра (nucleusparaventricularis) и транспортируется капиллярной системой в заднюю долю гипофиза. Отсюда он транспортируется портальной системой передней доли гипофиза в клетки, вырабатывающие АКТГ.

Выполнение.

Перед проведением теста пациенту рекомендуется двухчасовой отдых. В течение этого времени уровень кортизола явно уменьшается у пациентов со здоровыми надпочечниками. Чем ниже начальная концентрация кортизола, тем больше увеличение его уровня, индуцируемое КРГ.

С помощью инъекции пациенту медленно вводят 100 мкг КРГ человека. Пробы крови берутся через 15, 30,45 и 60 минут после инъекции. У некоторых пациентов бывает чувство жжения и эритема (erythemaflare).

Интерпретация.

Отсутствие увеличения уровней АКТГ и кортизола указывает на недостаток гипофизарного АКТГ. С другой стороны, в случае синдрома Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения не наблюдается сильного увеличения уровня кортизола. В случае синдрома Кушинга, вызванного автономной опухолью, увеличение уровня кортизола не наблюдается. В случае недостаточной функции системы гипофиз-надпочечники наблюдается более позднее и продолжительное увеличение уровня АКТГ. Это увеличение менее интенсивно, чем после инсулинового гипогликемического теста.

2.3. Тест с лизином-вазопрессином (LVP тест)

Показания:

- дифференциальная диагностика синдрома Кушинга и недостаточноности кортикотропной функции гипофиза.

Принцип.

Вазопрессин синтезируется в нейронах паравентрикулярного ядра (nucleusparaventricularis) и транспортируется в заднюю долю гипофиза капиллярной системой. Отсюда он транспортируется портальной веной передней доли гипофиза в кортикотрофные клетки. Вазопрессин, как и КРГ, играет важную роль в физиологической регуляции секреции АКТГ. Наиболее подходящий тест стимуляции гипофизарной секреции АКТГ выполняется с одинаковыми дозами КРГ и вазопрессина.

Выполнение.

5 МЕ лизин-вазопрессина в 50 мл физиологического раствора вливается в течение 60 минут. Для определения АКТГ и кортизола образцы крови берутся за 10 минут до вливания и через 5, 15, 30, 45, 60 и 90 минут после начала инфузии. У пациентов могут наблюдаться некоторые побочные эффекты: сужение кровеносных сосудов (бледность лица, небольшое повышение кровяного давления,

позывы на дефекацию, боли в брюшной полости. Противопоказания: коронарная недостаточность).

Интерпретация.

Отсутствие увеличения уровней АКТГ и кортизола указывает на нехватку гипофизарного АКТГ. В случае синдрома Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения наблюдается сильное увеличение уровней АКТГ и кортизола.

В случае синдрома Кушинга, вызванного автономной опухолью надпочечников, уровень кортизола не изменяется.

В случае недостаточной функции системы гипоталамус-надпочечники уровень АКТГ увеличивается, но не так интенсивно, как в результате инсулин гипогликемического теста.

2.4. Тест с кортикотропин рилизинг-гормоном/лизином-вазопрессином

Показания:

- дифференциальная диагностика синдрома Кушинга и недостаточности кортикотропной функции гипофиза.

Принцип.

Оптимальный тест стимуляции основан на комбинации доз КРГ и вазопрессина. Преимущество использования комбинированной дозы заключается в высокой достоверности этого теста. Когда стимуляция выполняется только с КРГ или только с вазопрессином, у 10–20% пациентов с синдромом Кушинга не наблюдается увеличение уровня кортизола. С другой стороны, комбинированный тест высоко надежен.

Выполнение.

50 мкг КРГ человека и 0,5 МЕ лизина-вазопрессина медленно вводятся внутривенно. Пробы крови берутся через 15, 30, 45 и 60 минут после инъекции. Определяют АКТГ и кортизол. У пациентов могут наблюдаться некоторые побочные эффекты (сильная бледность лица, небольшое повышение артериального давления; противопоказания: коронарная недостаточность).

Интерпретация.

Как для КРГ или LVP тестов.

2.5. Инсулиновый гипогликемический тест.

Принцип.

Гипогликемия, индуцированная инсулином, является сильным неспецифическим стимулятором системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники. При гипогликемии высвобождаются АКТГ, кортизол и соматотропин. Смысл этого теста заключается в задержке высвобождения АКТГ и СТГ гипофизом. Уровни этих гормонов не увеличиваются при недостаточной функции передней доли гипофиза и при заболеваниях, связанных с регуляцией системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Выполнение.

0,1 Ед инсулина/кг веса вводятся внутривенно. В некоторых случаях используют более высокие дозы (0,2–0,3 Ед/кг веса), например, у пациентов с акромегалией или синдромом Кушинга. Пробы крови для контроля гликемии берутся до инъекции и через 15, 30, 60, 90 и 120 минут после нее. Пробы крови для определения кортизола и СТГ берутся перед инъекцией и через 30, 60, 90 и 120 минут после нее.

Показания и интерпретация.

Оценить тест можно только при достижении достаточной гипогликемии (ниже 40 мг/л или 50% от начальных уровней). Этот тест показан для диагноза заболеваний, связанных с гиперсекрецией СТГ.

Отсутствие увеличения уровня кортизола после инъекции при нормальном или повышенном начальном уровне кортизола указывает на синдром Кушинга. Уровень СТГ при этом заболевании не увеличивается.

Для дифференциальной диагностики синдрома Кушинга этот тест не показан. У пациентов с недостаточной функцией передней доли гипофиза может возникнуть гипогликемическая реакция на этот тест, поэтому необходимо проводить тестирование под наблюдением врача, с контролем ЭЭГ. Противопоказания: судорожный синдром, коронарная недостаточность.

2.6. Тест с метопироном.

Принцип.

Метопирон ингибирует 11-бета-гидроксилазу и, таким образом, блокирует биосинтез кортизола, кортикостерона и альдостерона. Максимальная секреция АКТГ управляется механизмом обратной связи, что приводит к увеличению биосинтеза гормонов надпочечников. В случае, когда кортизол не синтезируется, концентрации 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона увеличиваются, и их определение в крови или моче дает представление о повышенной активности надпочечников.

750 мг метопирона принимается перорально через каждые 4 часа в течение суток (на сытый желудок). Уровни 11-дезоксикортизола и 17-гидроксикортикоида определяют в суточной моче при приеме метопирона и после него.

Интерпретация.

Тест проверяет реакцию гипофиза на действие 11-гидроксистероидов по механизму обратной связи посредством соответствующей секреции АКТГ. Нормальная реакция указывает на нормальную функцию системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

Нормальная или повышенная реакция наблюдается при синдроме Кушинга гипоталамо- гипофизарного происхождения.

Никакой реакции на тест не наблюдается в случае синдрома Кушинга, вызванного автономной опухолью надпочечников, а также в некоторых случаях эктопического АКТГ синдрома.

Используя метопирон, можно так повысить концентрацию 11-дезоксикортизола (у некоторых пациентов с большими опухолями), что этот уровень не будет пригоден для диагноза.

3. Тест подавления дексаметазоном.

Показания:

- диагностика синдрома Кушинга (2 мг дексаметазона);
- дифференциальная диагностика синдрома Кушинга (8 мг дексаметазона).

Принцип.

Дексаметазон ингибирует высвобождение АКТГ и, таким образом, эндогенную продукцию стероидных гормонов по известному механизму обратной связи. При приеме 2 мг дексаметазона в сутки у пациентов с синдромом Кушинга любого происхождения невозможно достигнуть ингибирования секреции кортизола. С другой стороны, использование 8 мг дексаметазона позволяет получить такое ингибирование у пациентов с синдромом Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения. У пациентов с синдромом Кушинга, вызванного автономной опухолью надпочечников, а также у большинства пациентов с эктопическим АКТГ синдромом ингибирование отсутствует.

Выполнение.

Короткий тест с 2 мг дексаметазона: Для определения начального уровня кортизола пробы крови берутся в 8 часов утра, и в 23 часов пациент принимает перорально 2 мг дексаметазона. Затем пробы крови берутся в 8 часов следующего утра. Этот тест является одним из лучших для скрининга при подозрении на синдром Кушинга.

Короткий тест с 8 мг дексаметазона: Для определения начального уровня кортизола пробы крови берутся в 8 часов утра, а в 11 часов пополудни пациент принимает перорально 8 мг дексаметазона. Затем пробы крови берутся в 8 часов следующего утра.

Тест с 2 мг дексаметазона: 0,5 мг дексаметазона принимаются через каждые 6 часов (2 мг/24 часа) в течение двух дней. Для определения уровней кортизола и стероидных гормонов (например, 17- гидроксистероидов) в плазме пробы крови берутся каждое утро в 8 часов.

Тест с 8 мг дексаметазона: 2 мг дексаметазона принимаются через каждые 6 часов (8 мг/24 часа) в течение двух дней. Определение выполняется аналогично предыдущему тесту.

Интерпретация.

Относительно теста с 2 мг дексаметазона: Уровни кортизола в плазме крови ниже 40 мг/л свидетельствуют об отсутствии синдрома Кушинга. Отсутствие супрессии кортизола и стероидных гормонов в моче указывает на синдром Кушинга.

Относительно теста с 8 мг дексаметазона: Супрессия наблюдается у пациентов с синдромом Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения, но не у пациентов с синдромом Кушинга, вызванного автономной опухолью надпочечников. Если есть подозрение на синдром Кушинга гипоталамо-гипофизарного происхождения, несмотря на отсутствие супрессии, необходимо повторить тест с более высокими дозами дексаметазона (12 мг/день, в исключительных случаях до 32 мг/день). Этот тест можно более легко стандартизировать, чем определение стероидных гормонов в моче.

Более длительные тесты используются в тех случаях, когда должно быть проведено определение стероидных гормонов в моче. Наиболее часто используются короткие тесты.

Короткий тест с 8 мг дексаметазона позволяет различить первичный надпочечниковый и первичный гипофизарный синдром Кушинга лучше, чем более длительный тест с той же дозой дексаметазона.

В случае центральной формы синдрома Кушинга уровень кортизола в плазме крови снижается до 50% от основной величины. Рекомендуется пробы крови брать утром 2–3 раза после приема дексаметазона и определять кортизол в каждой пробе.

Необходимо понимать, что отсутствие супрессии в тесте с 2 мг дексаметазона и, главным образом, в тестах с дозой 8 мг не обязательно подтверждают наличие синдрома Кушинга во всех случаях. Отклонения в тестах с дексаметазоном наблюдаются у 40% пациентов с серьезной эндогенной депрессией.

4. Общий тест стимуляции гипофиза рилизинг-гормонами.

Рилизинг-гормоны гипоталамуса: тиреотропин рилизинг-гормон (ТРГ), рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), кортикотропин рилизинг-гормон (КРГ) и рилизинг-гормон гормона роста (СТГРГ) хорошо известны и часто исполь-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

зуются в диагностике. Например, можно исследовать отдельные функции передней доли гипофиза с помощью стимуляции гипофизарными гормонами.

Рилизинг-гормон	Определение
КРГ	АКТГ, кортизол
ГРРГ	СТГ
ЛГРГ	ЛГ, ФСГ
ТРГ	ТТГ, пролактин

Выполнение всех тестов с отдельными рилизинг-гормонами используется в нескольких случаях. Наиболее часто исследуется функция передней доли гипофиза с использованием всех рилизинг-гормонов (их одновременная инъекция). Эти тесты очень важны для диагностики нарушений отдельных функций у пациентов с недостаточностью передней доли гипофиза.

Показания:

- подозрение на частичную или полную недостаточность функции передней доли гипофиза.
- Можно исследовать широкий круг заболеваний системы гипоталамус-гипофиз:
- воспалительные процессы (например, воспаление гипофиза, туберкулез, сифилис, энцефалит, гистиоцитоз Х);
- опухоли (например, аденома гипофиза, краниофарингиома, гамартома, астроцитома гипоталамуса, эктопическая пинеалома);
- врожденные заболевания (например, синдром Каннера, синдром Прадера-Вилли, синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля);
- черепно-мозговые травмы(ЧМТ);
- дегенеративные процессы (например, синдром Шихана, синдром пустого турецкого седла).

Как показали исследования, воспалительные процессы и ЧМТ могут вызывать нарушения функции передней доли гипофиза. Если наблюдается нарушение отдельной функции, то необходимо проверить другие функции.

Необходимо выполнять тест после двухчасового отдыха пациента, поскольку в этом случае увеличение уровня кортизола становится более явным (см. КРГ тест). Исследования начинают в 8 часов утра после легкого завтрака. Лежащему пациенту устанавливается венозный катетер. В 10 часов утра начинают внутривенное введение рилизинг-гормонов: 100 мкг КРГ, 100 мкг ГРРГ, 200 мкг ТРГ, 25 мкг ЛГРГ для женщин и 100 мкг ЛГРГ для мужчин. Рилизинг-гормоны вводятся с 30-минутным интервалом. Порядок их введения не имеет значения.

Образцы крови для определения АКТГ, кортизола, ЛГ, ФСГ, пролактина и СТГ берутся: за 120, 60 и 0 минут до инъекции и через 15, 30, 45 и 60 минут после нее.

Побочные эффекты наблюдаются редко, в некоторых случаях бывают чувство тепла, головокружение, позывы на мочеиспускание, бледность лица.

Исследуемые гормоны:

АКТГ, кортизол, СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ и пролактин.

Материал:

- сыворотка крови;
- плазма крови с EDTA (определение АКТГ).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И. Мельниченко Г.А. Фадеев В.В. Эндокринология. – М. Медицина. 2000. – С. 392.
2. Мельниченко Г.А. Пронин В.С., Романцова Т.И. и др. Клиника и диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний. – М: Триада. 2005. – С. 51.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: Медицина. 2002. – С. 318–320.
4. Melmed S. (ed.). The pituitary. – Academic press, 2010.
5. Porter J. (ed.). Hypothalamic peptide hormones and pituitary regulation. – Springer Science & Business Media, 2012. – Т. 87.
6. Tsigos C., Chrousos G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress //Journal of psychosomatic research. – 2002. – Т. 53. – №. 4. – С. 865–871.
7. Papadimitriou A., Priftis K. N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis //Neuroimmunomodulation. – 2009. – Т. 16. – №. 5. – С. 265–271.
8. Melmed S., Kleinberg D., Ho K. Pituitary physiology and diagnostic evaluation //Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. – 2011.
9. Batista D. L. et al. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome //Pediatrics. – 2007. – Т. 120. – №. 3. – С. e575-e586.
10. Kazlauskaite R. et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 11. – С. 4245–4253.
11. Nieman L. K. et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 5. – С. 1526–1540.
12. Hartman M. L. et al. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Т. 87. – №. 2. – С. 477–485.
13. Tordjman K. et al. Low-dose (1 μg) adrenocorticotrophin (ACTH) stimulation as a screening test for impaired hypothalamo–pituitary–adrenal axis function: sensitivity, specificity and accuracy in comparison with the high-dose (250 μg) test //Clinical endocrinology. – 2000. – Т. 52. – №. 5. – С. 633–640.
14. Isidori A. M. et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Т. 88. – №. 11. – С. 5299–5306.
15. Horiba N. et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1995. – Т. 80. – №. 8. – С. 2336–2341.
16. Aimaretti G. et al. Comparison between Insulin-Induced Hypoglycemia and Growth Hormone (GH)-Releasing Hormone+ Arginine as Provocative Tests for the Diagnosis of GH Deficiency in Adults 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Т. 83. – №. 5. – С. 1615–1618.
17. Erturk E., Jaffe C. A., Barkan A. L. Evaluation of the Integrity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Insulin Hypoglycemia Test 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Т. 83. – №. 7. – С. 2350–2354.
18. Pagana K. D. Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests. – Elsevier Health Sciences, 2013.
19. Soule S. et al. The low dose ACTH stimulation test is less sensitive than the overnight metyrapone test for the diagnosis of secondary hypoadrenalism //Clinical endocrinology. – 2000. – Т. 53. – №. 2. – С. 221–227.

4.2 АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Определение

Аденома гипофиза (АГ) – доброкачественнаяопухоль, исходящая из клеток передней доли гипофиза (аденогипофиза) и локализующаяся в полости турецкого седла клиновидной кости основания черепа.

Этиология

Являются ли аденомы гипофиза опухолью? Подобный вопрос вызывает серьезные противоречивые обсуждения. С одной стороны питуитарные аденомы являются «истинными опухолями», так как механизмы развития неоплазии встречающиеся в большинстве органах и системах наблюдаются и при них. С другой стороны поведение аденом гипофиза отличается например от аденом щитовидной железы, других опухолей. Они растут медленно, могут часто рецидивировать после оперативного лечения, но не носят других признаков злокачественности и не метастазируют, за исключением редких случаев карцином гипофиза (около 1% случаев). АГ могут сочетаться с опухолями, исходящими из других желез внутренней секреции и клеток АПУД-системы.

Эпидемиология

От 22 до 30% всех внутричерепных опухолей представляют собой АГ. В основном АГ обнаруживают у лиц в возрасте 20 – 40 лет, у женщин несколько чаще.

Классификация

Различают гистологические, морфофункциональные, топографо-анатомические и наконец по размеру различные аденомы.

В ***гистологической классификации ВОЗ опухолей эндокринной системы*** (пересмотр от 2004г.) различают следующие варианты гипофизарных опухолей: **аденомы** продуцирующие СТГ, ПРЛ, ТТГ, АКТГ, гонадотропинпродуцирующие, нуль-клеточные и их варианты, плюригормональные; **карциномы** гипофиза, мезенхимальные опухоли, менингиомы, зернисто-клеточные опухоли.

В данной классификации сформулирована ступенчатая система, включающая в себя перечень современных требований для установления расширенного диагноза.

На первом уровне выделяют классы аденом базирующиеся на клинико-биохимических показателях. При этом аденомы разделяют на *гормонально-активные* с гиперпродукцией гормонов гипофиза с соответствующей клиникой (синдром Кушинга, акромегалия, пролактинома) и гормонально-неактивные.

На втором уровне основывается на рентгенологических и операционных находок. При этом уточняется размер, степень инвазии, вариант и характер роста, что важно в плане выбора тактики лечения.

На третьем уровне проводится микроскопия биоптата. Золотым стандартом при этом является окраска гематоксилин эозином, позволяющая дифференцировать гиперплазию, аденому, карциному или опухоль негипофизарного происхождения.

На четвертом уровне исследуется иммуногистохимическая характеристика АГ.

Пятый уровень предусматривает проведение ультраструктурного исследования методом электронной микроскопии.

Шестой и седьмой уровни базируются на данных молекулярной биологии и генетики и в основном используются в научных целях.

Классификация АГ по гормональной активности разделяет их на гормонально-неактивные (около 35–40% от всех аденом) и гормонально-активные – пролактинома (25–30%), соматотропинома и пролактосоматотропинома (25%), кортикотропинома с клиникой болезни Кушинга (БК) или синдрома Нельсона (около 10%), тиреотропинома (1%).

Морфологическая классификация АГ. Различают нуль-клеточные аденомы, онкоцитомы, немые аденомы подтипа III, немые гонадотрофные, кортикотрофные, соматотрофные, плюригормональные, лактотрофные и тиреотрофные аденомы. Все эти варианты АГ относятся к классу неактивных аденом гипофиза (НАГ).

Топографо-анатомическая классификация АГ базируется на основании 3-х признаков АГ: положение опухоли относительно турецкого седла, определение степени инвазии опухоли в структуры основания черепа и описание расположения интракраниальной части опухоли. Среди них наиболее распространенной является классификация J.Hardy (1970) и C.B.Wilson (1979), которая была упрощена в 1996г. Yasargil и дополнена НИИ нейрохирургии РАМН(2006):

1. Эндоселлярные:

1.1. Микроаденомы (это опухоли, не приведшие к увеличению турецкого седла).

1.2. Макроаденомы.

2. Эндоэкстраселлярные:

2.1. Эндосупраселлярные (при этом отклонение супраселлярной части опухоли в сторону от вертикальной оси турецкого седла не оценивается как дополнительное направление роста).

2.2. Опухоли, инвазирующие структуры основания черепа:

2.2.1.Инфраселлярный рост (в пазуху основной кости, в носо- и ротоглотку)

2.2.2.Латероселлярный рост (в полость кавернозного синуса, под твердую мозговую оболочку дна средней черепной ямки, в подвисочную ямку)

2.2.3.Антеселлярный рост (в решетчатый лабиринт и орбиту)

2.2.4.Ретроселлярный рост (экстрадуральное распространение из полости седла под твердую мозговую оболочку ската, интра- и экстрадуральные узлы, в заднюю черепную ямку, исходящие из задних отделов кавернозного синуса).

Классификация АГ по размеру. Различают *микроаденомы* (диаметром не более 1 см), мезоаденомы (диаметром от 1 до 3 см), макроаденомы- более 3-х см и *гигантские*, при которых хотя бы один размер более 6см.

Патогенез

Существуют 2 теории: ***гипоталамическая***, объясняет развитие аденом гипофиза первичным нарушением гипоталамической регуляции. Приводятся клинические и экспериментальные данные свидетельствующие о том, что хроническая гипофункция периферических желез по типу обратной связи индуцирует постоянную гиперсекрецию рилизинг гормонов, приводящую к гиперплазии клеток гипофиза с их последующей опухолевой трансформацией; ***гипофизарная*** теория рассматривает появление аденом гипофиза как результат моноклональных генных нарушений. В наши дни имеются больше данных за первичность гипофизарных механизмов развития опухолеобразования по многоступенчатой модели.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Схема патогенеза аденом гипофиза (FagilaGandSpadaA. 2001).

Согласно данной теории в результате хромосомных мутаций homebox-генов и повышенной экспрессии таких протоонкогенов, как ген трансформирующий опухоль гипофиза (PTTG), gsp и ras-онкогенов или снижения генов супрессоров (ген множественной эндокринной неоплазии МЭН–1, ген ретинобластомы-Rb, белок P27). Ряд факторов как паракринные ростовые факторы, факторы ангиогенеза, рецепторы сигналов поддерживают клональный рост трансформированной клетки гипофиза и нарушают регуляцию клеточного цикла. Все это приводит к усилению клеточной пролиферации, гиперсекреции гормонов и вторичным мутациям трансформированной гипофизарной клетки.

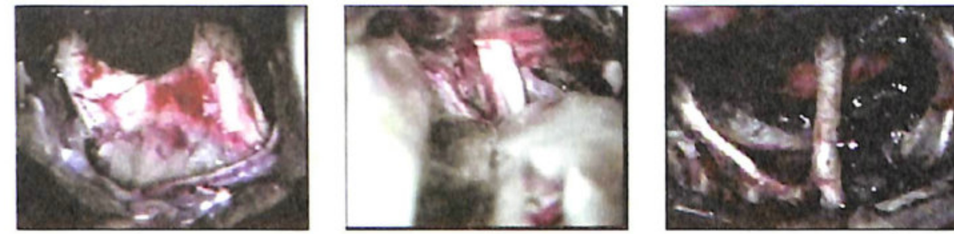
Клиника

Симптомы, характерные для опухолей с различными направлениями роста:

- опухоли, не распространяющиеся супраселлярно или в кавернозный синус, как правило, не проявляются симптомами поражения зрительных и глазодвигательных нервов;
- при супраселлярном росте аденомы в большинстве случаев появляются зрительные нарушения. Их классическая триада входит в так называемый «хиазмальный» синдром, который может быть представлен полностью или частично – снижением остроты зрения, битемпоральной гемианопсией, первичной атрофией дисков зрительных нервов;
- при асимметричном росте опухоли, нарушения зрения также могут быть асимметричными – это касается всех трёх составляющих хиазмального синдрома. Так снижение остроты зрения и степень выраженности атрофии диска зрительного нерва могут быть полностью или преимущественно односторонними;
- при воздействии опухоли на зрительный тракт может развиться гомонимная гемианопсия;
- явления атрофии дисков зрительных нервов могут быть выражены в различной степени и свидетельствуют о давности и выраженности компрессии зрительных нервов;
- застой на глазном дне при аденомах гипофиза встречается крайне редко и может сопутствовать опухолям, вызвавшим развитие окклюзионной гидроцефалии. Иногда он развивается при нарушении венозного оттока из глазницы на стороне врастания аденомы в кавернозный синус;
- нарушения функции глазодвигательных нервов (чаще III и/или VI) в виде ограничения подвижности глазного яблока, анизокарии за счёт расширения зрачка и/или птоза на стороне опухоли характерно для аденом врастающих в кавернозный синус;
- чаще всего симптомы поражения зрительных и глазодвигательных нервов нарастают медленно из-за постепенного сдавления растущей аденомой. Их острое развитие, как правило, свидетельствует о произошедшем кровоизлиянии в опухоль;
- при инвазии опухоли в орбиту может отмечаться выраженный экзофтальм.

Важным фактором, влияющим на появление нарушений зрения, является анатомический вариант расположения хиазмы. Даже при наличии гигантской супраселлярной части опухоли зрение может оставаться полностью сохранным в двух ситуациях:

1. При относительно часто встречающимся«переднем» варианте расположения хиазмы – так называемые «короткие» зрительные нервы, когда хиазма смещена к лимбу основной кости, а опухоль распространяется супраселлярно сзади от неё через межтрактусное пространство и не сдавливает зрительные пути (рис. 4.2.1-А).



А Б В

Рис. 4.2.1. Различные варианты длины зрительных нервов.
А. Пример «коротких» зрительных нервов. Б. Зрительные нервы «нормальной» длины.
В. «Длинные» зрительные нервы обычно оказываются на задней поверхности опухоли.

2. При редко наблюдающимся«заднем» варианте расположения хиазмы («длинные» зрительные нервы), когда опухоль проходит вверх перед хиазмой через большое межневральное пространство и также не компремирует зрительные пути (рис. 4.2.1-В).

Однако, хиазма чаще всего занимает «нормальное» промежуточное положение и поэтому нарушения зрения является типичными более чем в 90% случаев супраселлярного роста аденомы (рис. 4.2.1-Б).

Диагностика.

Диагностика АГ складывается из клинических, рентгенологических, гормональных и офтальмологических признаков. Клиническая картина зависит от ряда факторов, но прежде всего отгормональной харктеристики, размера опухоли и направлении ее роста. Необходимо помнить, что в развитии АГ нет стадийности. Важным условием успеха в лечении АГ является ранняя диагностика. При некоторых формах образований гипофиза(БК, акромегалия) своевременная диагностика зависит от внимательности врача, так как эти формы аденом имеют сугубо специфические клинические признаки.В то же время аденомы с гиперсекрецией пролактина, гонадотропинов или неактивной аденомы гипофиза требуют тщательности, целенаправленности в ходе сбора анамнеза и оценки клиники болезни. Зачастую больные обращаются только при развитии зрительных нарушений, симптомов компрессии мозговых структур и др. Следует помнить, что первые признаки пролактином или НАГ характеризуются неспецифичностью, могут сопровождаться общемозговыми явлениями, психическими отклонениями, избыточной массой тела, а в последующем нарушением менструального цикла, бесплодием, которые заставляют больных обращаться к неврологам, гинекологам.По мере роста образования все более четко вырисовывается картина болезни с характерными проявлениями гипопитуитаризма, зрительных и репродуктивных нарушений.Весь спектр диагностических процедур начинается только лишь после подозрения на АГ, которые могут легко выполняться в амбулаторных условиях.Далее необходима визуализация АГ-краниография, КТ и/или МРТ гипоталамо-гипофизарной области (Рис.

4.2.2,4.2.3).При рентгенологическом исследовании выявляются изменение формы и размеров турецкого седла, двуконтурность дна турецкого седла, истончение и деструкция костных структур, образующих его, и др.

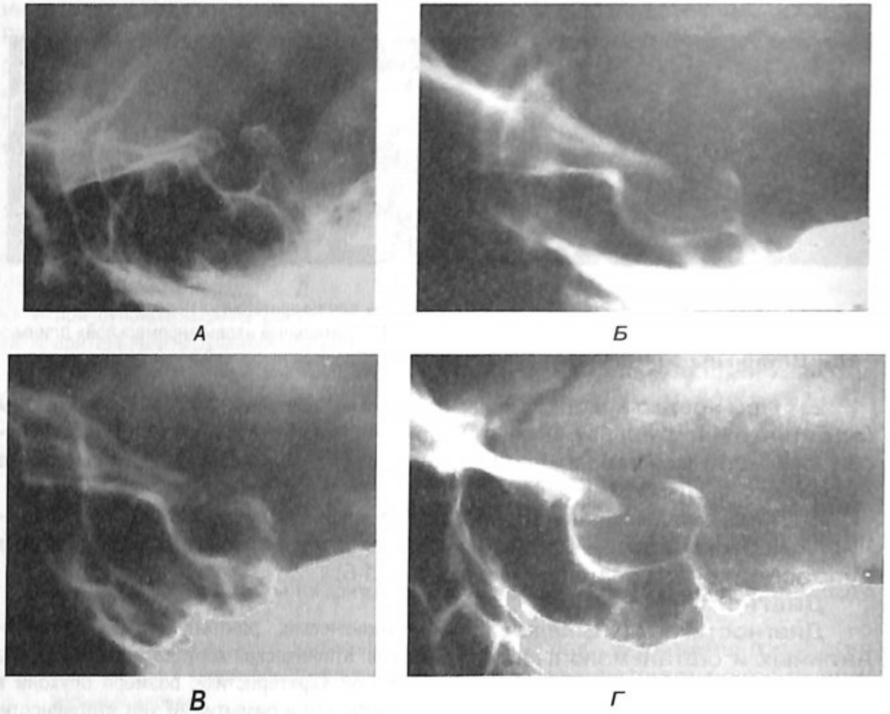


Рис. 4.2.2. Боковая краниограмма. Некоторые ранние признаки эндоселлярной аденомы гипофиза 1 – Пример нормального турецкого седла (А). 2 – Двуконтурность дна за счёт асимметричного роста опухоли (Б и Г). 3 – Порозность передних наклонённых отростков (Б). 4 – Истончение (Г) или начинающаяся деструкция (В) спинки турецкого седла. 5 – Некоторое увеличение размеров турецкого седла (Б и Г).

Обнаружение тех или иных рентгенологических отклонений является основанием для проведения более точных визуализационных процедур – КТ/МРТ.

Наиболее оптимальным для диагностики АГ является *МРТ в режиме Т–1 с толщиной срезов в 3 мм.* Интенсивность сигнала от ткани нормального аденогипофиза, его стебля и хиазмы зрительных нервов идентична сигналу от мозгового вещества. *На сагиттальных срезах*можно различить 2 доли-переднюю и наиболее ярким свеченим-заднюю доли, которую не следует принимать за патологию. *На фронтальных срезах* четко видны параселярные пространства, интракавернозныйи супраклиновидные сегменты сонных артерий, соотношение гипофизарной ткани со зрительными нервами и хиазмой (Рис. 4.2.4). Для дифференциации

и выявления микроаденом необходимо проведение МРТ с контрастированием. При этом ткань опухоли выглядит как дефект наполнения. КТ, особенно с трехмерной реконструкцией костных структур позволяет четко демонстрировать образования с прорастанием дна турецкого седла, но данный метод по информативности уступает МРТ.Так как МРТ позволяет не только видеть само образование и крупные артериальные сосуды виллизиева круга, но и определяет направление и степень их дислокации (Рис.4.2.5).

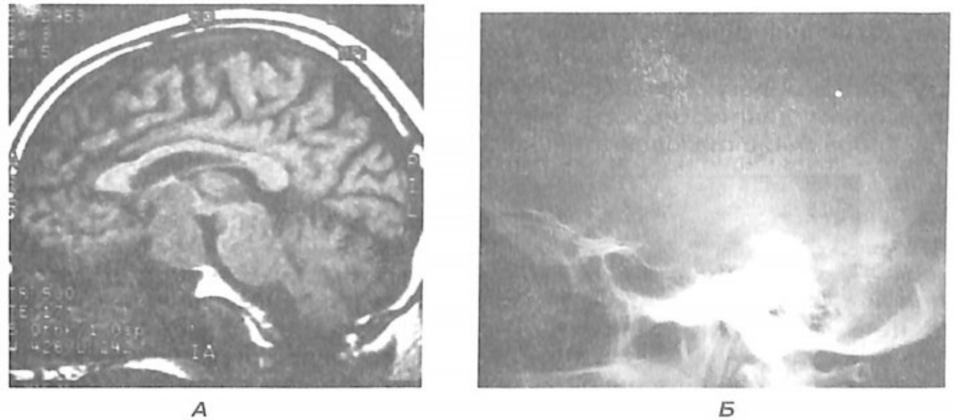


Рис. 4.2.3. Небольшое турецкое седло при большой опухоли
Пример большой эндосупраселлярной аденомы гипофиза, при которой размеры турецкого седла увеличены незначительно. А – боковая МРТ; Б – боковая краниограмма.

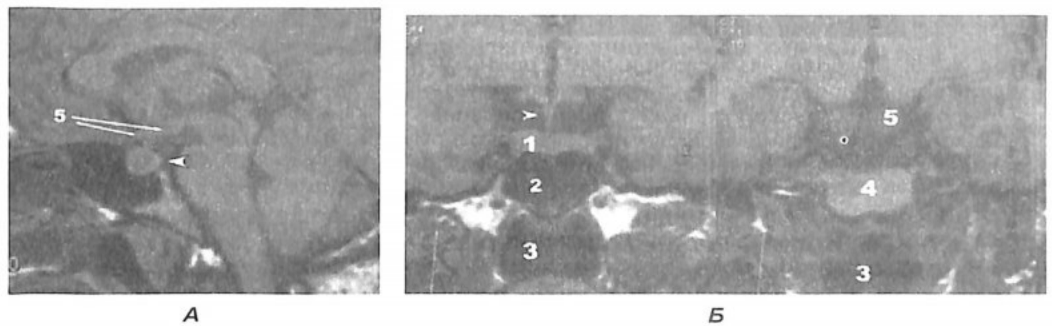


Рис. 4.2.4. МРТ околоселлярной области в норме
А – Сагиттальная проекция – видны образования хиазмально-селлярной области: хиазма зрительных нервов, дно III желудочка, стебель и гипофиз. Стрелкой указана задняя доля гипофиза (нейрогипофиз), имеющая более яркий сигнал, нежели чем передняя, большая по размерам доля (аденогипофиз). Скат за счёт губчатого строения кости имеет более яркий сигнал, в отличие от других костных структур. Б – Фронтальная проекция. Стрелкой указан стебель гипофиза. 1 – аденогипофиз; 2 – пазуха основной кости; 3 – носоглотка; 4 – губчатая кость ската, по ошибке часто принимаемая за опухоль; 5 – зрительные пути.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Для дифференциации и выявления микроаденом необходимо проведение МРТ с контрастированием.При этом ткань опухоли выглядит как дефект наполнения. КТ, особенно с трехмерной реконструкцией костных структур позволяет четко демонстрировать образования с прорастанием дна турецкого седла, но данный метод по информативности уступает МРТ.Так как МРТ позволяет не только видеть само образование и крупные артериальные сосуды виллизиева круга, но и определяет направление и степень их дислокации (Рис.4.2.5).

Опухоль вызывает дислокацию гипофиза и его стебля в контрлатеральную сторону (отмечено длинной стрелкой).

При подозрении на АГ больного следует направить на консультацию к специалисту-офтальмологу. Исследование остроты и полей зрения, осмотр глазного дна позволяют диагностировать зрительные нарушения (хиазмальный синдром), иногда – поражение глазодвигательного нерва.



Рис. 4.2.5. Микроаденома гипофизаМРТ, режим Т–1, фронтальная проекция: отчетливо визуализируется микроаденома, расположенная в левой половине турецкого седла и прилегающая к интракавернозному сегменту левой внутренней сонной артерии (указана короткой стрелкой).

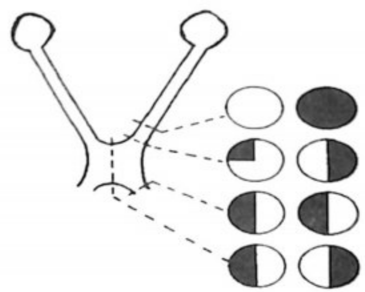


Рис. 4.2.6. Уровень поражения зрительного пути и возникающие при этом нарушения полей зрения

Офтальмологическое обследование.

Осмотр офтальмолога, включающий в себя исследование остроты зрения (обязательно с коррекцией!), состояние полей зрения и глазного дна, является важнейшей составляющей при обследовании при подозрении на аденому гипофиза (Рис.4.2.6).

Специфичным высокочувствительным методом диагностики АГ является иммуноферментное определение концентрации гипофизарных гормонов в сыворотке крови.Значительное увеличение концентрации соответствующего гормона в крови в сочетании с рентгенологическими признаками АГ подтверждает диагноз.

Если при соматотропиномах к моменту диагностики, как правило, выявляют макроаденомы, то пролактиномы, особенно у женщин, часто диагностируют лишь на основании значительной гиперпролактинемии (выше 100мкг/л) при нормальных размерах турецкого седла. Если концентрация гормонов гипофиза в крови невысока, а рентгенологическое исследование указывает на наличие объемного образования в области турецкого седла, используют компьютерную томографию, МР-томографию, пневмоцистернографию, церебральную ангиографию.

Для выявления аномальной реакции аденоматозной ткани на фармакологическое воздействие используют также специальные нагрузочные фармакологические пробы. Дифференциальный диагноз проводят с гормонально-неактивными опухолями, расположенными в области турецкого седла, с опухолями негипофизарной локализации, продуцирующими пептидные гормоны, и гипоталамо-гипофизарной недостаточностью неопухолевого генеза. Дифференцировать АГ необходимо с синдромом «пустого» турецкого седла (СПТС), для которого также характерно развитие офтальмоневрологического синдрома.

Эндокринологическое обследование включает тщательный стандартный осмотр, исследование уровня гормонов гипофиза и периферических желез в крови и дополнительные методы исследования для дифференциации.

Исследование уровня гормонов основаны на принципе связывания антигена с антителом, которое в зависимости от мечения определяемого вещества может определяться разными методами. Радиоизотопный (метод РИА)–чаще всего для мечения используется йод 125, иммуноферментный (ИФА) – меткой является пероксидаза, и иммунофлюоресцентный и иммунохемилюминесцентный, где используетс флюоресцентная и люминесцентная метки.

Дополнительные методы исследования используются как для диагностики АГ, также для проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями.Они включают исследование функции периферически желез:

1. *Надпочечники*-определение уровня кортизола, КТ/МРТ надпочечников, радиоизотопная сцинтиграфия йод-холестеролом;

2. *Щитовидная железа*:определение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов, антител к ТТГ; УЗИ щитовидной железы, радиоизотопное сканирование и тонкоигольная биопсия цитологическим исследованием железы.

3. *Исследование яичников, матки и предстательной железы:* исследование уровня эстрадиола, прогестерона, ДЭАС, свободного тестостерона; гинекологическое обследование, УЗИ яичников, матки с фолликулометрией трансвагинально, предстательной железы-трансректально, спермограмма, диагностическая лапароскопия в случае инфертильности на фоне НАГ с СПКЯ, пролактином и др.

4. *Диагностика остеопении и костных поражений:* визуальная оценка рентгенограмм костей скелета, методы количественной костной денситометрии- УЗИ и DEXA-двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, позволяющая определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме.

5. *КТ/МРТ/ПЭТ* для поиска эктопического очага гиперсекреции гормонов другими опухолями нейроэндокринной системы и внутренних органов, имитирующих АГ.

6. *Катетеризация каменистых синусов* с целью латерализации кортикотропином или соматотропином гипофиза.

Дифференциальная диагностика.

Необходимо принять во внимание и тот факт, что клинические признаки любого поражения селлярной области характеризуются функциональными последствиями, обусловленные эффектом массы образования, независимо отего гисто-

структуры. При этом наиболее уязвимыми являются хиазмы, черепно-мозговые нервы, расположенные в кавернозных синусах мозга, гипофиз, гипоталамус, желудочки мозга и мозг. Для лечения подобных поражений первым шагом является оценка неврологических, нейроофтальмологических, эндокринологических и нейрорадиологических показателей (табл.4.2.1.)

Таблица 4.2.1.

Дифференциальная диагностика образований и опухолеподобных поражений селлярной области

Типы поражений	Примеры
Образования аденогипофизарного происхождения	Аденома гипофиза Карцинома гипофиза
Образования нейрогипофизарного происхождения	Гранулярноклеточная опухоль, астроцитома затылочной доли или ножки гипофиза
Опухоли негипофизарного происхождения	Краниофарингиома, герминома, глиома (гипоталамическая, оптическая, хиазмальная, инфундибулярная), менингиома, гемангиоперицитома, хордома, гемангиобластома, липома, гигантоклеточная опухоль костей, хондрома, фиброзная дисплазия, хондро-, фибро-, и остеосаркома, постлучевые саркомы, параганглиомы, шваннома, эстезионейробластома, первичная лимфома, меланома
Кисты, гамартромы и мальформации	Киста кармана Ратке, арахноидальная, эпидермоидная, дермоидная кисты, ганглиоцитома, СПТС
Метастатичесие опухоли	Карцинома, плазмацитома, лимфома, лейкемия
Воспалительные поражения	Инфекция/абсцесс, микоцеле, лимфоцитарный гипофизит, саркоидоз, гистиоцитоз клеток Лангерганса, гигантоклеточная гранулема
Сосудистые поражения	Аневризма внутренней сонной артерии, кавернозная ангиома

Все вышеприведенные поражения селлярной области имеют специфические эндокринологические признаки, которые требуют специального рассмотрения. Это чаще всего может быть средней степени выраженности гиперпролактинемия (менее 6000 mU/L, <300ng/mL), данный симптом называется эффектом сдавления ножки гипофиза. Поэтому гиперпролактинемия должна рассматриваться как неспецифический признак многих органических, воспалительных и неопластических поражений селлярной области и не должна интерпретироваться как результат пролактинсекретирующей опухоли гипофиза.Следующее эндокринное нарушение – это развитие несахарного диабета(НД).НД чаще может быть результатом воспалительных процессов, метастатических и первичных опухолей экстрагипофизарного происхождения. Необъяснимо, но факт, что АГ являются самой редкой причиной НД.

Лечение.

Лечение АГ комплексное, зависит от типа аденомы (гормонально-активная или гормонально-неактивная), ее размеров, выраженности и тяжести клинических проявлений. Основные методы лечения АГ включают медикаментозную, хирургическую и лучевую терапию. Эффективность лечения зависит от стадии развития опухоли и тяжести клинической симптоматики.Необходимо подчеркнуть, что после оперативного, лучевого, а тем более комплексного лечения больные с

АГ должны оставаться под постоянным наблюдением эндокринолога. В процессе комплексного лечения, и особенно после него, возможно развитие надпочечниковой недостаточности и гипоталамо-гипофизарной недостаточности.

Прогноз АГзависит от величины, гормональной активности опухоли и клинического течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Л.И., Марова Е.И., Кадашев Б.А. и др. Сравнительное исследование пролактин секретирующих и гормонально неактивных аденом гипофиза у больных с умеренной гиперпролактинемией // Проблемы эндокринологии. – 2006. – №3. – С. 30–32.
2. И. Марова, И. И. Дедов и соавт. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии : Материалы III Всеросс. науч.-практ. коиф. М., 2003. – С. 254–255.
3. Кадашев, Б. А. Сравнительный анализ результатов транскраниальных и трансназальных операций при эндо-супраселлярных аденомах гипофиза / Б. А. Кадашев, А. Ю. Григорьев, Ю. К. Трунин и соавт. // Материалы III съезда нейрохир. Росс. СПб., 2002. – С. 106
4. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. Урманова Ю.М Изучение особенностей семейного наследования неактивных аденом гипофиза в Республике Узбекистан Украина, Международный Эндокринологический Журнал Донецк ш., 1 (49) 2013,33–41.
5. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Урманова Ю.М., Файзуллаев Р.Б., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О., Сафарова Ш.М., Каримова М.М. Гормонально-томографическая характеристика больных со спорадической и наследственной предрасположенностью к неактивным аденомам гипофиза Поленовские Чтения, Сборник тезисов. Российский Нейрохирургический Журнал имени проф. А.Л. Поленова, , Сборник Тезисов – Спец Выпуск, Том V, Стр 228 апрель 2013
6. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Файзуллаев Р.Б., Урманова Ю.М., Алиева Д.А., Алимухамедова Г.О., Каримова М.М., Сафарова Ш.М. – Роль наследственных факторов в развитии неактивных аденом гипофиза: определение структуры пробандов с панмиксией и инбридинга у родственников 1 и 2 степени Поленовские Чтения, Сборник тезисов Российский Нейрохирургический Журнал имени проф. А.Л. Поленова, , Сборник Тезисов – Спец Выпуск, Том V, апрель 2013 Стр 228–22
7. Abosch A. et al. Transsphenoidal microsurgery for growth hormone-secreting pituitary adenomas: initial outcome and long-term results //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Т. 83. – №. 10. – С. 3411–3418.
8. Al-Shriam, M. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors. What is new? / M. Al-Shriam, S. L. Asa // Acta neuropathol. 2006. – Т. 111.- С.1–7.
9. Batista D. et al. Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Т. 90. – №. 9. – С. 5134–5140.
10. Bonneville J. F., Bonneville F., Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas // European radiology. – 2005. – Т. 15. – №. 3. – С. 543–548.
11. Casanueva F. F. et al. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas //Clinical endocrinology. – 2006. – Т. 65. – №. 2. – С. 265–273.
12. Chanson P., Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas //Minerva endocrinologica. – 2004. – Т. 29. – №. 4. – С. 241–275.
13. Connor S. E. J., Penney C. C. MRI in the differential diagnosis of a sellar mass //Clinical radiology. – 2003. – Т. 58. – №. 1. – С. 20–31.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

14. Ezzat S. et al. The prevalence of pituitary adenomas //Cancer. – 2004. – Т. 101. – №. 3. – С. 613–619.
15. Ezzat, Shereen, et al. "The prevalence of pituitary adenomas." Cancer 101.3 (2004): 613–619.
16. Freda P. U., Post K. D. Differential diagnosis of sellar masses //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 1999. – Т. 28. – №. 1. – С. 81–117.
17. Kovacs K., Horvath E., Vidal S. Classification of pituitary adenomas //Journal of neuro-oncology. – 2001. – Т. 54. – №. 2. – С. 121–127.
18. Minniti G. et al. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years //The Journal of clinical endocrinology & metabolism. – 2005. – Т. 90. – №. 2. – С. 800–804.
19. Rand T. et al. Evaluation of pituitary microadenomas with dynamic MR imaging //European journal of radiology. – 2002. – Т. 41. – №. 2. – С. 131–135.
20. Sam S., Molitch M. E. The pituitary mass: diagnosis and management //Reviews in endocrine & metabolic disorders. – 2005. – Т. 6. – №. 1. – С. 55–62.
21. Simonetta A. B. Imaging of suprasellar and parasellar tumors //Neuroimaging Clinics of North America. – 1999. – Т. 9. – №. 4. – С. 717.
22. Sonabend, A. M. Oncogenesis and mutagenesis of pituitary tumors / A. M. Sonabend, W. Musleh, M. S. Lesniak // Exp rev anticancer ther. – 2006. – Т. 6, №.. 9.-С. 13–14.

4.3. БОЛЕЗНЬ КУШИНГА

Определение

Хроническая избыточная продукция АКТГ обусловленная наличием опухоли гипофиза или гиперплазией кортикотрофоваденогипофиза, сочетающаяся с гиперфункцией коры надпочечников, проявляется клинической картиной гиперкортицизма.

Эпидемиология

Заболевание распространено довольно редко – в год регистрируется 1–3 вновь выявленных больных на 1 млн. населения.

Среди всех основных типов аденом гипофиза кортикотропиномы составляют меньшую часть (по данным мировой литературы, они составляют около 10% от всех аденом).

Женщины болеют чаще, чем мужчины. По данным разных авторов это соотношение составляет от 5:1до 8:1.У женщин заболевание встречается преимущественно в возрасте от 20 до 40 лет.

Этиология

Прослеживается некоторая зависимость от родов и абортов, а также от травм головного мозга и нейроинфекций. Заболевание в пожилом и детском возрасте развивается редко. У подростков оно обычно начинается в период полового созревания.

При очевидной клинике болезни Кушинга (БК) у 85% больных имеется аденома передней доли гипофиза. У 15% пациентов находят только диффузную или узелковую гиперплазию АКТГ-продуцирующих клеток (кортикотрофов) аденогипофиза.

Классификация

Классификация по этиологии

Вид СК	встречаемость
I.АКТГ зависимый синдром Кушинга	82–85%
а) гипофизарный	66%
б) АКТГ эктопированный СК	12%
в) не установленный источник АКТГ	4%
II. АКТГ независимый синдром Кушинга	18%
а) адренальная аденома	10%
б) адренальная карцинома	6%
в) макронодулярная гиперплазия	1%
г) микронодулярная гиперплазия	1%

В литературе представлены различные классификации клинических форм гиперкортицизма, суть которых в несколько упрощённом виде изложена ниже:

1. *АКТГ – зависимый*, то есть вызванный гиперпродукцией кортикотропного гормона:

а) связанный с наличием АКТГ-секретирующей аденомы или гиперплазией кортикотрофоваденогипофиза, который развивается при БК и синдроме Нельсона);

б) вызванный другими опухолями эндокринной и неэндокринной систем (опухоли лёгких, поджелудочной железы, тимуса и др.), которые вырабатывают кортикотропин-рилизинг-гормон и/или биологически активный АКТГ или АКТГ-подобные вещества.Данные гормоны стимулируют кору надпочечников и повышают скорость продукции кортикостероидов и приводит к развитию клинической картины.Однако в клинической картине АКТГ-эктопированного синдрома можно выделить ряд особенностей:

- при АКТГ-эктопированном синдроме выявляется резкое и значительное увеличение концентрации АКТГи кортизола ;
- вес у больных с АКТГ-эктопированным синдромом может нарастать из-за прогрессирования гиперкортицизма, так и снижаться вследствие ракового процесса;
- клиническая картина АКТГ-эктопированного синдрома по сравнению с БК характеризуется более выраженной гиперпигментацей кожи и слизистых, прогрессирующей мышечной слабостью, гипокалиемией вплоть до гипокалиемического алкалоза;
- кроме симптомов гиперкортицизма у таких пациентов наблюдается симптоматика, типичная для злокачественных новообразований (кашель, гидроторакс, асцит и др.);
- соотношение больных по возрасту и полу соответствует распределению больных со злокачественными опухолями, и в частности раком лёгких. В отличие от больных с БИК этот синдром чаще выявляется у мужчин старшего возраста.

2. *АКТГ- независимый*, то есть не сопровождающийся гиперпродукцией этого гормонаи который в мировой литературе называют синдромом Кушинга(СК):

а) вызываемый опухолью коры надпочечника(ов) – доброкачественной кортикостеромой или злокачественнойкортикобластомой. Субклинический или «неполный» синдром Кушинга, наблюдающийся при «неактивных» опухолях надпочечника, также относят к АКТГ-независимой форме патологического гиперкортицизма.

б) развивающийся при микро- или макроузелковойформедисплазиикоры надпочечников.

СК по клиническим проявлениям не отличается от БК, уровень кортизола также повышен и нарушен ритм его секреции, поэтому в диагностике решающее значение имеют топическая диагностика и функциональные пробы.

3. *Функциональный гиперкортицизм* (в иностранной литературе – «псевдо-Кушинг»), который может наблюдаться при беременности, гипоталамическом синдроме, сахарном диабете, заболеваниях печени и ряде других состояний.

4. *Экзогенный гиперкортицизм*, вызываемый длительным приёмом синтетических кортикостероидных препаратов.

АКТГ-зависимые формы патологии составляют около 85% от всех случаев гиперкортицизма и приблизительно с такой же частотой гиперкортицизмсвязан с наличием кортикотропиномы гипофиза. Поэтому у больных с наличием кушингоподобной клинической картины, в первую очередь, должна быть заподозрена аденома гипофиза.

Патогенез

Гиперсекреция АКТГ опухолью гипофиза приводит к гиперфункции надпочечников. Обычно наблюдается повышение активности всех трёх зон коры надпочечников: гиперфункция клеток пучковой зоны ведет к гиперсекреции кортизола, клубочковой – к повышению продукции альдостерона (минералокортикоида, способствующего задержке в организме натрия и воды и стимулирующего выделение калия) и сетчатой – к усилению синтеза дегидроэпиандростерона (надпочечникового андрогена).При этом характерно увеличение размеров надпочечников и в 20% случаев на фоне их гиперплазии обнаруживаются вторичные аденомы небольших размеровот 1до3 см.

Иногда у больных с очевидной клиникой БК выявляют первичное «пустое» турецкое седло, либо не находят никаких изменений в селлярной области. Часто из-за маленьких размеров эти опухоли вызывают проблемы как при операции, так и при морфологической верификации.

Так, отсутствие опухоли в морфологическом материале может быть обусловлено следующим:

аденома не удалена;

- аденома удалена, но не попала в материал биопсии;
- диагноз кортикотрофной аденомы ошибочный и гиперкортицизм вызван другой патологией.

В связи с яркостью клинической картины и тяжестью её проявлений большинство больных обращается к врачам ещё на стадии микроаденом. Тем не менее, средикортикотропином, встречались и опухоли с выраженным инвазивно-инфильтративным ростом в структуры основания черепа.

Клиника

Клиническая картина при кортикотропиномах обусловлена избыточной секрецией кортикостероидов, в первую очередь глюкокортикоидов и представлена

характерным синдромокомплексом, отражающим генерализованное поражение практически всех органов и систем организма. В таблице 4.3.1 в порядке убывания представлены усреднённые данные о частоте основных проявлений заболевания:

Таблица 4.3.1

Частота клинических симптомов гиперкортицизма

Артериальная гипертензия	95%
Диспластическое ожирение	91%
Трофические изменения кожи	77%
Гирсутизм	77%
Системный остеопороз	76%
Энцефалопатия	75%
Вторичный гипогонадизм	75%
Вторичный иммунодефицит	70%
Миопатия	65%
Нефролитиаз	65%
Стрии	55%
Отеки	40%
Симптоматический сахарный диабет	28%
Акне	25%

Диспластическое ожирение является одним из наиболее рано проявляющихся симптомов. Нарастание массы тела сочетается со своеобразным «кушингоидным» типом ожирения. Для него характерно неравномерное увеличение слоя подкожно-жировой клетчатки в области живота, плечевого пояса, надключичных пространств и в области шейных позвонков -«климактерический горбик» (Рис.4.3.1).



Рис. 4.3.1. Внешний вид больного с синдромом Кушинга

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Механизм такого перераспределения жира точно неясен, но многие авторы считают, что он связан с различной чувствительностью жировой ткани отдельных частей тела к избыточному количеству глюкокортикоидов. При этом за счёт мышечной атрофии происходит истончение конечностей. Лицо становится круглым, лунообразным, щеки приобретают багрово-красный цвет («матронизм»).

Образное описание внешнего вида больного: «лунообразное» лицо, поросячьи глазки, буйволиный горб и выступающий живот, что при тонких конечностях вызывает сходство с «лимоном на зубочистках».

Кроме того, при кортикотропиномах развиваются характерные трофические изменения кожи. Кожные покровы истончены, они сухие, имеют склонность к гиперкератозу и приобретают «мраморную» окраску.

На бёдрах, груди, плечах, животе появляются своеобразные полосы растяжения (стрии) красно-фиолетового цвета. Это связано с нарушением белкового обмена (катаболизм белков), в результате чего кожа истончается, т.е. они развиваются по механизму «минус-ткань».(Рис. 4.3.1)

Эти стрии отличаются от бледных или розовых полос растяжения, которые встречаются при ожирении, в период беременности или родов. Наличие гематом при незначительных травмах является следствием повышенной ломкости капилляров и истончения кожи.

Наряду с этим отмечается гиперпигментация кожных покровов в местах трения (шея, локтевые суставы, подмышечные впадины). Считается, что избыточное отложение меланина в коже является результатом повышенной секреции меланоцитостимулирующего гормона (МСГ) и АКТГ, являющимися производными проопиомеланокортина (сам АКТГ также имеет меланоцитостимулирующую активность).

При кортикотропиномах, кроме гиперсекреции АКТГ, наблюдается нарушение продукции и некоторых других гипофизарных гормонов.

Так, если базальная секреция пролактина обычно нормальна или незначительно повышена, то соматотропная функция гипофиза у больных с кортикотропиномами, как правило, снижена.

За счёт прямого супрессивного воздействия избытка эндогенных кортикостероидов на секрецию рилизинг-гормонов гипоталамусом у больных снижается уровень гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ).

При этом параллельно происходит повышенное образование кортизолаиандрогеновгиперплазированной корой надпочечника, что в совокупность иприводит к угнетению гонадотропной функции гипофиза и проявляется ранним нарушением половой функции.

У женщин нарушается менструальный цикл в виде опсоменореи и аменореи, что ведёт к первичному или вторичному бесплодию.

У мужчин снижается потенция и часто появляется гинекомастия. Если заболевание развивается в пубертатном возрасте, то у мальчиков отмечается недоразвитие яичек и полового члена, а у девочек – недоразвитие молочных желез и первичная аменорея.

Эти изменения сопровождаются снижением в плазме крови гонадотропинов, тестостерона и эстрогенов. У женщин часто развивается избыточноеоволосение (гирсутизм) на лице и груди, а также алопеция.

Самым существенным с точки зрения тяжести и прогноза заболевания является поражение сердечно-сосудистой системы.

Задержка натрия, вызванная избытком кортизола, является одной из причин артериальной гипертензии, которая отмечается у большинства пациентов. Артериальная гипертензия обычно умеренная, но может протекать с повышением систолического давления до 220–225 мм рт. ст. и диастолического до 135–140 мм рт. ст.

Она обычно приводит к гипертрофии левого желудочка. Сочетание артериальной гипертензии с нарушениями метаболизма в сердечной мышце становится причиной хронической недостаточности кровообращения и других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы.

На ЭКГ выявляются так называемые метаболические изменения и признаки гипертрофии левого желудочка.

Потеря калия также вызывает изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса. Содержание калия в эритроцитах и мышечной ткани, в том числе и в миокарде, значительно снижено. Эти нарушения электролитного обмена (гипокалиемия и гипернатриемия) лежат в основе электролитно-стероидной кардиопатии и миопатии.

Миопатия является характерным симптомом гиперкортицизма, которая выражается дистрофическими изменениями мышц. Атрофические процессы затрагивают поперечно-полосатую мышечную систему и особенно заметны в верхних и нижних конечностях («истончение» рук и ног). Атрофия и снижение тонуса мышц передней брюшной стенки ведет к отвисанию живота.

Нарушения углеводного обмена различной степени выраженности выявляются у большого числа больных. При этом у 70–80% пациентов выявляется нарушение толерантности к глюкозе, а у остальных – сахарный диабет. Клиническое проявления этого, так называемого вторичного стероидного диабета, характеризуется гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и отсутствием склонности к кетоацидозу.

В основе патогенеза стероидного сахарного диабета главную роль играет резистентность периферических тканей к действию инсулина. До тех пор, пока поджелудочная железа способна увеличивать секрецию инсулина, чтобы преодолеть инсулиновую резистентность, толерантность к глюкозе остается в норме.

Однако с течением времени β-клетки утрачивают способность поддерживать достаточный уровень инсулиновой секреции, относительная инсулинопения приводит к нарушению толерантности к глюкозе и, постепенно, к явному сахарному диабету. Диабет имеет, как правило, благоприятное течение и для его компенсации достаточно назначения диеты и пероральных сахароснижающих препаратов.

Вторичный иммунодефицит проявляется гнойничковыми (акне) или грибковыми поражениями кожи и ногтевых пластин, трофическими язвами голеней, длительным периодом заживления царапин и послеоперационных ран, хроническим и трудно поддающимся лечением пиелонефритом.

При этом на фоне угнетения всех звеньев клеточного иммунитета (уменьшение Т- и В- лимфоцитов) выявляется снижение фагоцитарной активности и изменение гуморального иммунитета.

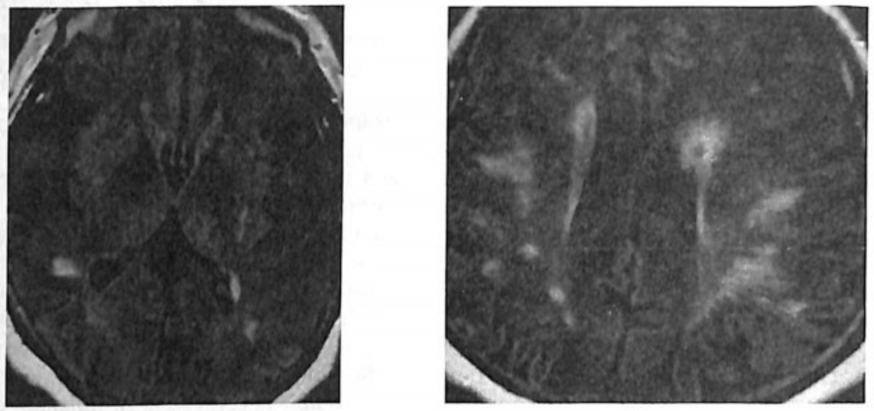
Симптомы энцефалопатии при кортикотропиномах могут быть ярко выраженными и многообразными. У больных часто отмечаются нарушения настроения.

сна и эмоционально-личностные изменения, вплоть до выраженных психозов. Не всегда, но можно выявить очаги поражения белого вещества головного мозга (Рис 4.3.2).

Системный остеопороз является наиболее частым проявлением гиперкортицизма. По этой причине у заболевших детей и подростков одним из ранних симптомов гиперкортицизма является замедление темпов роста или полная его остановка. Наряду с замедлением темпов роста у них отмечается задержка дифференцировки скелета и может возникать значительная (от 1 года до 5 лет) разница между паспортным и «костным» возрастом.

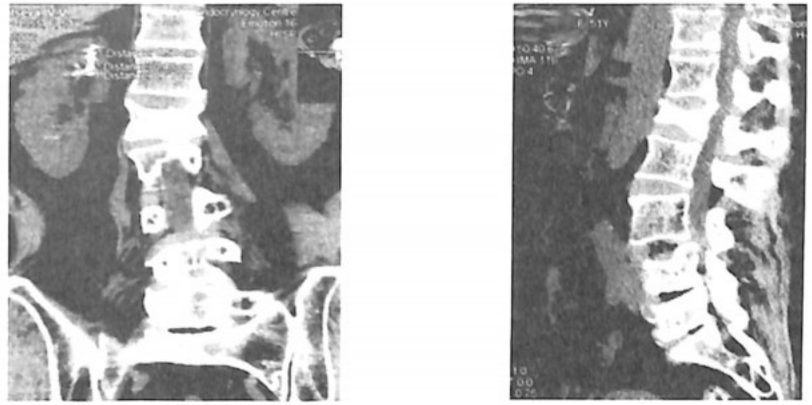
Стероидный остеопороз при любом возрасте больного относится к наиболее тяжёлым проявлением гиперкортицизма. Выраженность процесса зависит от степени и длительности гиперкортицизма. При этом происходит деминерализация костей и подавление образования белковой матрицы. Остеопороз является причиной болей в позвоночнике, часто приводит к снижению высоты тел позвонков и спонтанным переломам ребер и позвонков (рис. 4.3.3.).

В зависимости от выраженности симптомов гиперкортицизма различают лёгкую, среднюю и тяжёлую форму заболевания. Последняя характеризуется их значительной выраженностью и наличием осложнений (сердечно-лёгочная недостаточность, стероидный диабет, прогрессирующая миопатия, патологические переломы, тяжёлые психические расстройства). В зависимости от скорости нарастания клинической симптоматики различают быстро прогрессирующее (3–6 месяцев) и торпидное течение заболевания, которое проявляется сравнительно медленным (от 1 года и более) развитием симптомов гиперкортицизма.



А Б

Рис. 4.3.2. Поражение головного мозга при болезни Кушинга
А, Б – МРТ в режиме «Flair». Выявляются множественные патологические очаги в белом веществе головного мозга



А Б

Рис. 4.3.3. Грубейшие изменения в позвоночнике при болезни Кушинга, приведшие к появлению симптомов поражения спинного мозга и его корешков.
А, Б – Картина множественных изменений в поясничном отделе: компрессионный перелом L_1; выраженные дегенеративные изменения L_4; спондилолистезL_3-L_4; выраженные дегенеративные изменения межпозвонковых дисков L_4-L_5-S_1 со стенозом позвоночного канала; спондилолистезL_3-L_4; сколиоз поясничного отдела позвоночника

Диагностика и дифференциальная диагностика

Основными этапами в диагностике этой патологии являются:

- Подозрение на синдром Кушинга
- Диагностика СК
- Дифференциальная диагностика СК

На первом этапе обследования необходимо подтверждение или исключение эндогенного гиперкортицизма. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов (2008), такое обследование показано в следующихслучаях:

Группы риска подвергаемые исследованию:

- молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, АГ, сахарный диабет и ожирение, аменорея у женщин, снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью)
- пациенты с характерными изменениями внешности и множеством прогрессирующих, специфических клинических проявлений гиперкортицизма
- дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела.
- пациенты со случайным выявлением новообразований надпочечников

При сомнениях в наличии АКТГ-секретирующей аденомы гипофиза важнейшей задачей становится проведение дифференциального диагноза между различными формами гиперкортицизма.

Краниография у больных с микрокортикотропиномами может не выявить каких-либо костных изменений, но её проведение обязательно, как и в любом другом случае с подозрением на аденому гипофиза. При оценке боковых кранио-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

грамм следует обращать особое внимание на наличие начальных признаков деструкции структур турецкого седла.

Рентгеновская КТ информативна, как правило, лишь при значительном размере опухоли. МРТ, особенно с контрастом, в большинстве случаев позволяет выявить микроаденому, однако в редких случаях, и она может оказаться неэффективной при наличии очень мелких, иногда множественных микрокортикотропином или при гиперплазии кортикотрофов аденогипофиза. Поэтому при БК чаще, чем при микроаденомах другой гормональной активности с целью диагностики используют методику катетеризации каменистых синусов – при «гипофизарной» гиперпродукции АКТГ его концентрация в этих пробах выше, чем в периферической венозной крови.

При подозрении на наличие кортикотропиномы гипофиза, прежде всего необходимо подтвердить наличие гиперкортицизма с помощью методов лабораторной диагностики.

Для этого изучают суточный ритм секреции кортизола в плазме крови утром (8.00–9.00) и вечером (23.00–24.00). Секреция кортизола у здоровых лиц подчиняется циркадному ритму, т.е. в утренние часы отмечается максимальная секреция гормона, а в ночное время она снижается. В норме «утренний» уровень кортизола составляет 250–720 нмоль/л и в 2–5 раз превышает его содержание вечером.

При кортикотропиномах гипофиза характерно повышение утреннего уровня кортизола в плазме крови до 300 до 2600 нмоль/л (в среднем 800 нмоль/л), который вечером не снижается.

При функциональномгиперкортицизме уровень кортизола в утренние часы может быть выше нормы, но суточный ритм продукции кортизола не нарушен.

Вторым важнейшим способом подтверждения гиперкортицизма является определение в моче суточной экскреции свободного кортизола. У здоровых лиц содержание в ней кортизола колеблется от 120 до 400 нмоль/л. При кортикотропиномах гипофиза суточная экскреция кортизола с мочой повышена в среднем в 5 раз по сравнению со здоровыми людьми (при обследовании больных с БК это повышение составило от 1 до 61 раза).

Суточная экскреция кортизола с мочой также будет повышена – значительно при АКТГ-эктопированном синдроме и АКТГ не зависимом синдроме Кушинга, и умеренно – при функциональном гиперкортицизме.

В сомнительных случаях для дифференциальной диагностики патологического и функционального гиперкортицизма проводится малая проба с дексаметазоном. Она основана на подавлении по принципу обратной связи продукции АКТГ при искусственном повышении концентрации кортикостероидов.

Проба может проводиться в двух вариантах:

а) Малая проба Лиддла – определяется исходная экскреции свободного кортизола в суточной моче, затем в течение двух суток пациент принимает по 0,5 мг дексаметазона каждые 6 часов и на вторые сутки приёма препарата повторно определяется суточная экскреция свободного кортизола в моче.

б) «Краткая» проба с дексаметазоном– в первый день в 8.00 определяется исходный утренний уровень кортизола в крови, затем в 23.00 больной принимает 1 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 проводится забор крови для повторного определения кортизола.

У здоровых лиц и при функциональномгиперкортицизме приём дексаметазона приводит к снижению секреции кортизола на 50% и более от исходного уровня. Отсутствие такого снижения при БК, АКТГ-эктопированном синдроме и СК свидетельствует о наличии патологического гиперкортицизма.

При выявлении повышенной продукции кортизола необходимо провести следующий этап обследования, который направлен на дифференциальную диагностику клинически сходных форм эндогенного патологического гиперкортицизма – БК, АКТГ-зависимого эктопированного синдрома и СК.

Этот этап обследования включает в себя определение ритма секреции АКТГ в плазме крови и проведении «большой» пробы с дексаметазоном (см.ниже). Следует отметить, что однократное определение уровня АКТГ в крови не представляет диагностической ценности. У части больных утреннее содержание АКТГ может быть в пределах нормы. Напротив, повышение уровня АКТГ может быть у здоровых лиц, в частности, при стрессе.

Определение концентрации АКТГ в плазме крови проводится утром (8.00 – 9.00) и в вечерние часы (23.00–24.00). Секреция АКТГ, также как и кортизола, подчиняется циркадному ритму. У здоровых лиц утренний уровень АКТГ в крови при определении разными методами составляет от 10 до 80 пг/мл. В утренние часы отмечается максимальная секреция гормона, а в ночное время (23.00–24.00) она снижается.

При кортикотропиномах гипофиза характерно нормальное или повышенное (до 100 –200 пг/ мл) утреннее содержание АКТГ и отсутствие его снижения в ночное время.

При АКТГ-эктопированном синдроме могут быть получены аналогичные результаты.

При АКТГ-независимых формах гиперкортицизма (СК, макро- или микроузелковая дисплазия надпочечников) утреннее содержание АКТГ, как правило, снижено при отсутствии ритма его секреции.

Таким образом, только по определению секреции АКТГ не всегда удается провести дифференциальный диагноз между разными формами патологическогогиперкортицизма.

Поэтому в алгоритм дифференциальной диагностики между БК и АКТГ-эктопированным синдромом, а также СК входит большая проба с дексаметазоном.

Её можно проводить в двух вариантах:

а) Классическая проба Лиддла, когда определяется исходная экскреция свободного кортизола в суточной моче, затем назначается 2 мг дексаметазона каждые 6 часов в течение двух суток (суммарная доза 16 мг) и на вторые сутки повторно определяется уровень свободного кортизола в суточной моче.

б) «Ночная» проба – в первый день определяется исходный утренний уровень кортизола в крови (8.00), затем в 24 часа осуществляется приём 8 мг дексаметазона. На следующий день в 8.00 проводится забор крови для повторного определения кортизола.

При болезни Кушинга, как правило, происходит снижение уровня кортизола на 50% и более от исходного уровня.

При АКТГ-эктопированном синдроме снижение уровня кортизола на 50% и более от исходного уровня наблюдается лишь в редких случаях.

При синдроме Кушинга снижения уровня кортизола не наблюдается, так как продукция гормонов опухолью не зависит от гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений.

Некоторые специалисты для подтверждения болезни Кушинга используют пробу с кортиколиберином, который у этих больных стимулирует секрецию АКТГ. Для проведения пробы используют овечий или человеческий кортиколиберин, который вводится внутривенно. После этого при болезни Кушинга содержание АКТГ в плазме крови увеличивается более чем на 50%, а кортизола более чем на 20% от исходного уровня. При АКТГ-эктопированном и синдроме Кушинга концентрация АКТГ практически не меняется.

Лечение

Различают хирургический, медикаментозный и лучевой методы лечения.

Методом выбора является хирургический метод–*транссфеноидеальнаяаденомэктомия гипофиза*, который позволяет достичь ремиссии болезни в 65–90% при микроаденомах и менее 65% при макроаденомахгипофиза, которые секретируют АКТГ. При не достижении ремиссии рекомендуется реоперация, лучевая терапия или комбинированные способы лечения.

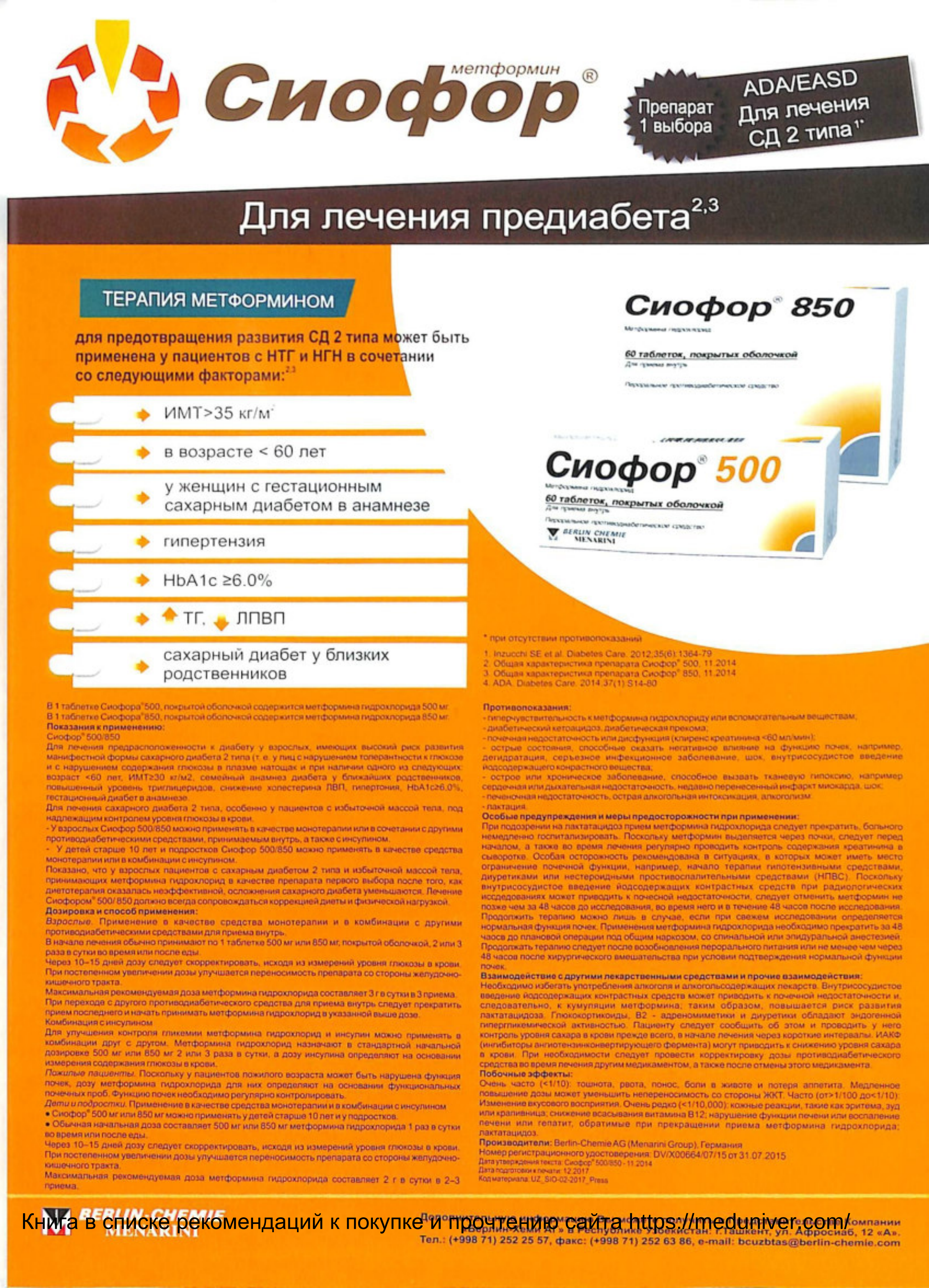
Эффективность лучевой терапиисоставляет 50–60% через 3–5 лет. Используется гамма луч в дозе 45–50 Гр в 20–25 фракций или однократно протонные пучки, в дозе 20Гр, которые приравнивается эффекту 55–110Гр.

Поэтапная билатеральная адреналэктомия также является одним из методов лечения. пожизненная ЗГТ глюко- и минералкортикоидами и риск развития синдрома Нельсона.

Медикаментозный метод- это паллиативный подход, который не позволяет достижение контроля над болезнью. При этом используются ингибиторы стероидогенеза(производные аминоглютетимида – ориметен, маммомит 250 – 2000 мг/сут, кетоконазол 200мг –1200мг в сут) и препараты центрального действия (Cabergoline – агонист дофаминовых рецепторов, эффективен в 12–30%, и до конца изучен, не достаточно данных, pasireotide-мультилигандный аналог соматостатина, ингибирует клеточную пролиферацию).

Предпочтительный метод лечения при кортикостероме – адреналэктомия. В качествепредоперационной подготовки используют ингибиторы стероидогенеза (производные аминоглютетимида – ориметен, маммомит 250–2000 мг/сут, подконтролем уровня свободного кортизола в моче), производные кетоконазола (низорал 200 – 400 мг/сут);

Боле того, необходимо проводить лечение АГ, СД, сопутствующих инфекционных заболеваний (чащевсего пиелонефрита), проявлений остеопороза. Приявлениях надпочечниковой недостаточности послеадреналэктомии рекомендуется заместительную терапию ГКС в случаях клинической недостаточности функции одного надпочечника..До настоящего времени обсуждается необходимость хирургического лечения при ССК, так как заболевание переходит в манифестную форму тольkoу небольшого числа пациентов. При ССК автономная гиперсекреция кортизола опухолью может бытьневысока при одновременной супрессии второгонадпочечника. Поэтому у данной группы пациентовпосле хирургического лечения метаболические показатели (в том числе кортизол) могут изменятьсянезначительно. Однако есть исследования, по результатам которых у проопериро-



Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Товар сертифицирован
Отпускается по рецепту врача

Информация для специалистов

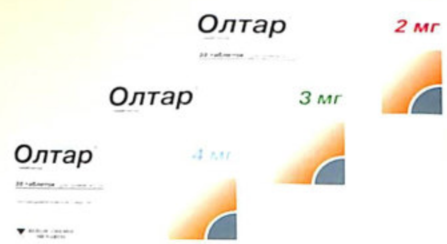
один раз в день[1]

глимепирид
Олтар®

Глимепирид:

- Эффективен в улучшении гликемических параметров[2]
- Поддерживает физиологическую секрецию инсулина[3]
- Низкий риск гипогликемий[4]
- Благоприятное влияние на массу тела[4]

1. Общая характеристика препарата Олтар®, от 10.2013
2. Goldberg RB et al. Diabetes Care. 1996;19:849-856
3. Massi-Benedetti M et al. Horm Metab Res. 1996;28:451-455
4. Scholz GH et al. Clin Drug Invest. 2001;21(9):597-604



Возможность индивидуального подбора терапии, благодаря наличию 3-х дозировок[1]

Олтар® 2 мг, 3 мг, 4 мг
Состав: 1 таблетка содержит 2 мг, 3 мг, 4 мг глимепирида.
Показания: сахарный диабет 2-го типа, когда только диета, физическая активность и снижение веса недостаточны.
Дозировка: начальная суточная доза - 1 мг глимепирида. Если контроль неудовлетворителен, дозировку необходимо увеличить, поэтапно с интервалом в 1-2 недели между каждым повышением, до 2, 3 или 4 мг глимепирида в сутки. Рекомендованная максимальная доза составляет 6 мг глимепирида в сутки.
Противопоказания: инсулинзависимый сахарный диабет; диабетическая кома; кетоацидоз; тяжелые нарушения функции почек или печени; повышенная чувствительность к глимепириду, другим соединениям сульфонилмочевины, к сульфонамидам или одному из прочих компонентов препарата; беременность и период кормления грудью.
Меры предосторожности: В стрессовых ситуациях (напр., после травм, при срочных оперативных вмешательствах, инфекционных болезнях с лихорадкой и т.д.), может быть показан временный перевод на инсулин; Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, с лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной малабсорбции это лекарственное средство принимать не следует.
Побочные эффекты: изменения в гематологии, аллергические реакции, гипогликемия, нарушение зрения, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, желудочно-кишечный дискомфорт и боли в животе, увеличение количества ферментов печени.
Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: при одновременном приеме глимепирида и определенных других лекарственных средств может иметь место нежелательное усиление или ослабление сахароснижающего действия глимепирида.
Глимепирид метаболизируется под воздействием цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Известно, что на метаболизм глимепирида влияет одновременное применение активаторов (напр., рифампицин) или ингибиторов (напр., флуконазол) CYP2C9.
В некоторых случаях в результате усиления сахароснижающего действия может иметь место гипогликемия, если вместе с глимепиридом принимается одно из следующих действующих веществ:
фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон, сульфинпиразон; инсулин и пероральные противодиабетические препараты, метформин, тетрациклины; салицилаты; ингибиторы МАО; анаболические препараты; производные хинолона, хлорамфеникол, пробенецид; антикоагулянты; миконазол; фенфлурамин, пентоксифиллин (парентерально в высоких дозах); фибраты, тритоквалин; ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента); флуоксетин; аллопуринол, симпатолитики; циклофосфамид; трофосфамид и ифосфамид; флуконазол.
Может иметь место ослабление сахароснижающего действия и, таким образом, повышение уровня сахара в крови, если вместе с глимепиридом принимается, например, одно из следующих действующих веществ:
эстрогены и прогестагены; салуретики; тиреотропные агенты, глюкокортикоиды; производные фенотиазина, хлорпромазин;адреналин и симпатомиметики;никотиновая кислота (в высоких дозах) и ее производные;легкие слабительные средства (при длительном применении); фенитоин, диазоксид; глюкагон, барбитураты и рифампицин; ацетазоламид
Блокаторы H2-рецепторов, ß-адреноблокаторы, клонидин и резерпин могут либо усиливать, либо ослаблять сахароснижающее действие препарата.
Под влиянием таких симпатолитиков, как ß-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, адренергические признаки гипогликемии могут ослабляться или вообще отсутствовать.
Употребление алкоголя может непредсказуемым образом усиливать или ослаблять сахароснижающее действие глимепирида.
Глимепирид может как усиливать так и ослаблять действие производных кумарина.
Производитель: A. Menarini Manufacturing Logistics and Servieces S.r.L., Италия.
Регистрационный номер: DV/X01802/06/16 от 7.06.2016
Дата последнего утверждения текста: 10.2013
Дата подготовки к печати: 12.2017
Код материала: UZ_OLT-05-2017_V1_Press

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Дополнительную информацию Вы можете получить в Представительстве Компании «Берлин-Хеми АГ» в Республике Узбекистан: г.Ташкент, ул. Афросиаб, 12 «А». Тел.: (+998 71) 252 25 57, факс: (+998 71) 252 63 86, e-mail: bcuzbtas@berlin-chemie.com

ванных пациентовс ССК отмечались снижение массы тела, улучшениетечения АГ и СД. При подтверждении ССК в ходепроб с дексаметазоном адреналэктомия рекомендуется молодым пациентам (моложе 50 лет), пациентам с метаболическими расстройствами, причинойкоторых может быть образование в надпочечнике, такими как ожирение, АГ, СД, или при выявленииостеопороза либо остеопении. Необходимо помнитьо возможном развитии надпочечниковой недостаточности при ССК после хирургического лечения.

Прогноз

Успех и прогноз качества жизни пациентов после операции зависят от причины гиперкортицизма, своевременности его диагностики и наличия осложнений заболевания. В послеоперационном периоде эффективность лечения оценивают по степени регрессии симптомов СК: нормализации массытела, АД, репродуктивной функции; контролируютуровни кортизола в моче, слюне, повторно проводят ПТД1. В исследованиях показано, что после успешнопроведенной операции по поводу СК регрессируюткогнитивные расстройства, возрастает минеральнаяплотность костной ткани, однако полной нормализации данных показателей у всех пациентов не происходит; качество жизни улучшается, однако остается ниже, чем у сопоставимых по возрасту и полу лицбез СК в течение 15-летнего наблюдения.В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с ССК в связи с ограниченными данными исследований о снижении риска смертиу таких пациентов после хирургического лечения.Учитывая, что для СК характерно прогрессирующее течение с постепенным развитием характерных тяжелых инвалидизирующих осложнений, логично предположить, что только своевременнаяпостановка диагноза и адекватное лечение способны повысить качество жизни пациентов и снизитьриск смерти.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапиязаболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М: Литтерра 2006; 488 – 510.
2. ДедовИ.И., СиткинИ.И., БелаяЖ.Е. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Проблэндокринол 2009; 6: 32 – 35.
3. Кирилюк М.Л. Аденомы гипофиза // 100 лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х., 2009. – С. 816–830.
4. Марова Е.И., Беляева А.В., Иловайская И.А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Пробл/ эндокринол 2008; 1: 54: 40 – 45.
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. – М.: Адамантъ, 2002.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ.ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006.
7. Сергієнко О.О. Основизахворюваньгіпоталамо-гіпофізарно↓системи. – Львів: Атлас, 2002. – 116 с.
8. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. – Винница: НОВА КНИГА, 2007. – 344 с.
9. Arnaldi G. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – T. 88. – №. 12. – C. 5593–5602.

Товар сертифицирован
Отпускается по рецепту врача

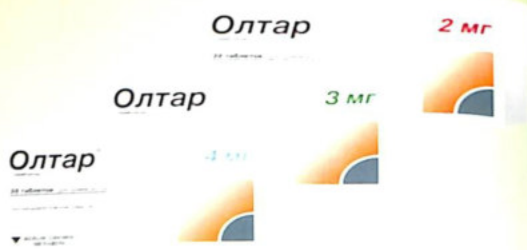
Информация для специалистов

один раз в день[1]

глимепирид
Олтар®

Глимепирид:

- Эффективен в улучшении гликемических параметров[2]
- Поддерживает физиологическую секрецию инсулина[3]
- Низкий риск гипогликемий[4]
- Благоприятное влияние на массу тела[4]



Возможность индивидуального подбора терапии, благодаря наличию 3-х дозировок[1]

1. Общая характеристика препарата Олтар®, от 10.2013
2. Goldberg RB et al. Diabetes Care. 1996;19:849-856
3. Massi-Benedetti M et al. Horm Metab Res. 1996;28:451-455
4. Scholz GH et al. Clin Drug Invest. 2001;21(9):597-604

Олтар® 2 мг, 3 мг, 4 мг
Состав: 1 таблетка содержит 2 мг, 3 мг, 4 мг глимепирида.
Показания: сахарный диабет 2-го типа, когда только диета, физическая активность и снижение веса недостаточны.
Дозировка: начальная суточная доза - 1 мг глимепирида. Если контроль неудовлетворителен, дозировку необходимо увеличить, поэтапно с интервалом в 1-2 недели между каждым повышением, до 2, 3 или 4 мг глимепирида в сутки. Рекомендованная максимальная доза составляет 6 мг глимепирида в сутки.
Противопоказания: инсулинзависимый сахарный диабет; диабетическая кома; кетоацидоз; тяжелые нарушения функции почек или печени; повышенная чувствительность к глимепириду, другим соединениям сульфонилмочевины, к сульфонамидам или одному из прочих компонентов препарата; беременность и период кормления грудью.
Меры предосторожности: В стрессовых ситуациях (напр., после травм, при срочных оперативных вмешательствах, инфекционных болезнях с лихорадкой и т.д.), может быть показан временный перевод на инсулин; Данное лекарственное средство содержит лактозу. Пациентам с непереносимостью галактозы, с лактазной недостаточностью или синдромом глюкозо-галактозной малабсорбции это лекарственное средство принимать не следует.
Побочные эффекты: изменения в гематологии, аллергические реакции, гипогликемия, нарушение зрения, тошнота, рвота, диарея, вздутие живота, желудочно-кишечный дискомфорт и боли в животе, увеличение количества ферментов печени.
Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий: при одновременном приеме глимепирида и определенных других лекарственных средств может иметь место нежелательное усиление или ослабление сахароснижающего действия глимепирида.
Глимепирид метаболизируется под воздействием цитохрома P450 2C9 (CYP2C9). Известно, что на метаболизм глимепирида влияет одновременное применение активаторов (напр., рифампицин) или ингибиторов (напр., флуконазол) CYP2C9.
В некоторых случаях в результате усиления сахароснижающего действия может иметь место гипогликемия, если вместе с глимепиридом принимается одно из следующих действующих веществ:
фенилбутазон, азапропазон и оксифенбутазон, сульфинпиразон, инсулин и пероральные противодиабетические препараты, метформин, тетрациклины; салицилаты; ингибиторы МАО, анаболические препараты; производные хинолона, хлорамфеникол, пробенецид; антикоагулянты; миконазол, фенфлурамин, пентоксифиллин (парентерально в высоких дозах), фибраты, тритоквалин; ингибиторы АПФ (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента); флуоксетин, аллопуринол, симпатолитики; циклофосфамид, трофосфамид и ифосфамид, флуконазол.
Может иметь место ослабление сахароснижающего действия и, таким образом, повышение уровня сахара в крови, если вместе с глимепиридом принимается, например, одно из следующих действующих веществ:
эстрогены и прогестагены; салуретики; тиреотропные агенты, глюкокортикоиды; производные фенотиазина, хлорпромазин;адреналин и симпатомиметики;никотиновая кислота (в высоких дозах) и ее производные;легкие слабительные средства (при длительном применении); фенитоин, диазоксид; глюкагон, барбитураты и рифампицин; ацетазоламид
Блокаторы H2-рецепторов, ß-адреноблокаторы, клонидин и резерпин могут либо усиливать, либо ослаблять сахароснижающее действие препарата.
Под влиянием таких симпатолитиков, как ß-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, адренергические признаки гипогликемии могут ослабляться или вообще отсутствовать.
Употребление алкоголя может непредсказуемым образом усиливать или ослаблять сахароснижающее действие глимепирида.
Глимепирид может как усиливать так и ослаблять действие производных кумарина.
Производитель: A. Menarini Manufacturing Logistics and Servieces S.r.L., Италия.
Регистрационный номер: DV/X01802/06/16 от 7.06.2016
Дата последнего утверждения текста: 10.2013
Дата подготовки к печати: 12.2017
Код материала: UZ_OLT-05-2017_V1_Press

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Дополнительную информацию Вы можете получить в Представительстве Компании «Берлин-Хеми АГ» в Республике Узбекистан: г.Ташкент, ул. Афросиаб, 12 «А». Тел.: (+998 71) 252 25 57, факс: (+998 71) 252 63 86, e-mail: bcuzbtas@berlin-chemie.com

ванных пациентовс ССК отмечались снижение массы тела, улучшениетечения АГ и СД. При подтверждении ССК в ходепроб с дексаметазоном адреналэктомия рекомендуется молодым пациентам (моложе 50 лет), пациентам с метаболическими расстройствами, причинойкоторых может быть образование в надпочечнике, такими как ожирение, АГ, СД, или при выявлениииостеопороза либо остеопении. Необходимо помнитьо возможном развитии надпочечниковой недостаточности при ССК после хирургического лечения.

Прогноз

Успех и прогноз качества жизни пациентов после операции зависят от причины гиперкортицизма, своевременности его диагностики и наличия осложнений заболевания. В послеоперационном периоде эффективность лечения оценивают по степени регрессии симптомов СК: нормализации массытела, АД, репродуктивной функции; контролируютуровни кортизола в моче, слюне, повторно проводят ПТД1. В исследованиях показано, что после успешнопроведенной операции по поводу СК регрессируюткогнитивные расстройства, возрастает минеральнаяплотность костной ткани, однако полной нормализации данных показателей у всех пациентов не происходит; качество жизни улучшается, однако остается ниже, чем у сопоставимых по возрасту и полу лицбез СК в течение 15-летнего наблюдения.В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с ССК в связи с ограниченными данными исследований о снижении риска смертиу таких пациентов после хирургического лечения.Учитывая, что для СК характерно прогрессирующее течение с постепенным развитием характерных тяжелых инвалидизирующих осложнений, логично предположить, что только своевременнаяпостановка диагноза и адекватное лечение способны повысить качество жизни пациентов и снизитьриск смерти.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапиязаболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. М: Литтерра 2006; 488 – 510.
2. ДедовИ.И., СиткинИ.И., БелаяЖ.Е. и др. Значение метода селективного забора крови из нижних каменистых синусов в дифференциальной диагностике АКТГ-зависимого гиперкортицизма. Проблэндокринол 2009; 6: 32 – 35.
3. Кирилюк М.Л. Аденомы гипофиза // 100 лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х., 2009. – С. 816–830.
4. Марова Е.И., Беляева А.В., Иловайская И.А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Пробл/ эндокринол 2008; 1: 54: 40 – 45.
5. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. – М.: Адамантъ, 2002.
6. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ.ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006.
7. Сергієнко О.О. Основизахворюваньгіпоталамо-гіпофізарно↓системи. – Львів: Атлас, 2002. – 116 с.
8. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. – Винница: НОВА КНИГА, 2007. – 344 с.
9. Arnaldi G. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – T. 88. – №. 12. – С. 5593–5602.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

10. Cavagnini F., PecoriGiraldi F. Adrenal Causes of Hypercortisolism. Endocrinology. 5-thed. – 2006. – T. 2. – C. 2353 – 2378.
11. Dwarfism: Medical and Psychosocial Aspects of Profound Short Stature. Betti M. Aelson. 2005.–368 c.
12. Endocrinology and metabolism /Ed. by Pinchera. – London: McGraw Hill Int., 2001. –811 c.
13. Handbook of Physiology. Section 7: Endocrine system. Volume III: Endocrine regulation of Water and electrolyte balance. / Ed. by J.C. S. Fray. – Oxford University press. 2000.–750 c.
14. Morris D.G., Grossman A.B., Nieman L.K. Cushing's syndrome. 5th ed. Endocrinology – 2006; T. 1. – C.429 – 453.
15. Peeke P. M., Chrousos G. P. Hypercortisolism and obesity //Annals of the New York Academy of Sciences. – 1995. – T. 771. – №. 1. – C. 665–676.
16. Textbook of endocrine physiology / Ed. by J.E. Griffin, S.R. Ojeda. – 4-th ed. -Oxford University press, 2000. – 490 c.
17. Thyroid Disorders. Mario Skodur, Jesse B. Wilder. – Cleveland Clinic Press, 2006. – 224 c.
18. Trainer P.J., Besser M. Cushing's disease // Lancet. 2000. – T.355. – C. 68–73.
19. Tsagarakis S., Vassiliadi D., Thalassinos N. Endogenous subclinical hypercortisolism: diagnostic uncertainties and clinical implications.J Endocrinol Invest. – 2006. – T. 29. C.- 471 – 482.

4.4. ЭКТОПИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КУШИНГА

Определение

Эктопическая секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) – первый идентифицированный паранеопластический эндокринный синдром. Синдром эктопической продукции АКТГ является одним из вариантов эндогенного гиперкортицизма и представляет собой тяжелое многосимптомное заболевание, обусловленное наличием опухоли эндокринной системы или внеэндокринной локализации (апудомы), секретирующей кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), АКТГили АКТГ-подобные вещества.

Этиология

Частота эндогенного гиперкортицизма составляет примерно 1,2–1,7 млн случаев в год. АКТГ-эктопированный синдром, составляя 15% от всех случаев синдрома Кушинга, встречается с частотой примерно 1 на 1 млн населения. Таким образом, больные с этим синдромом составляют небольшой, но значительный процент среди пациентов с клиническими проявлениями гиперкортицизма.Различные опухоли могут вызывать АКТГ-эктопированный синдром, особенно происходящие из нейроэндокринных клеток, обладающих способностью продуцировать и накапливать биологически активные соединения и/или пептидные гормоны, участвующие в регуляции жизненно важных функций организма и имеющие общее эмбриональное происхождение (клетки АПУД-системы).В подавляющем большинстве случаев источником эктопической продукции АКТГ являются карциноидные опухоли бронхов (36–46%), овсяноклеточный рак легких (18–20%), тимуса (5–16%), медуллярный рак щитовидной железы (3–7%), феохромоцитома (9–13%). Гораздо реже встречаются опухоли других локализаций поджелудочная железа, вилочковая и околоушная железы, яичники, матка, предстательная железа, толстая кишка, желудок, пищевод и др.).Значительная часть этих опухолей характеризуется агрессивным течением со склонностью к метастазированиюи развитию рецидивов.

Патогенез

Гиперпродукция АКТГ усиливает в основном функцию пучковой и сетчатой зон корынадпочечников, а избыточная выработка кортикостероидов обусловливает генез основных симптомов болезни: диспластического ожирения, трофических изменений кожи, артериальной гипертензии, кардиомиопатии, нарушения углеводного обмена, вторичногоиммунодефицита, вторичного гипогонадизма, системного остеопороза, нефролитиазасо вторичным пиелонефритом, энцефалопатии, эмоционально-психических расстройств.АКТГ-секретирующие опухоли разнообразны по локализации, морфологическому строению и степени злокачественности. Большинство этих опухолей характеризуются агрессивным течением со склонностью к метастазированию и развитию рецидивов.Первый случай эктопированныхгормонопродуцирующих опухолей был описан в 1928 г.в журнале Lancet у пациента с овсяноклеточным раком легкого, но лишь в 1960 г. былаустановлена связь между АКТГ-зависимым синдромом Кушинга и некоторыми внегипофизарно расположенными опухолями. Позже выяснилось, что некоторые типы эндокринных и неэндокринных опухолей обладают способностью к секреции веществ, которые в норме секретируются тканями, из которых они происходят.

Клиника

Эти опухоли обычнофункциональны и обладают способностьюсекретировать наряду с АКТГ другие биологически активные субстанции, с характерными клиническими проявлениями, а потомуредко именно "кушингоидные" проявленияявляются причиной первого обращения к врачуКлинические проявления определяются уровнем поражения бронха, степенью нарушения легочной вентиляции. Несмотря на секрецию опухолью гормонови биологически активных веществ, карциноидный синдром наблюдается лишь у 1–5%больных и характеризуется жалобами априступы жара или приливов крови к голове, шее, рукам; проявлениями бронхоспазма, диареи, дерматозов, в некоторых случаях –расстройствами сознания.

Основные проявления при АКТГ эктопированном синдроме Кушинга:

- Гипокалиемия вплоть до гипокалиемического алкалоза.
- Гипергликемия.
- Артериальная гипертония.
- Гирсутизм.
- Отеки.
- Выраженная слабость и гипотрофия мышц.
- Гиперпигментация

Признаки, патогномоничные для гипофизарного и экзогенного синдрома Кушинга: ожирение туловища, стрии, лунообразное лицо, жировой горбик, при эктопическом синдроме Кушинга встречаются далеко не всегда или бывает менее выражены. А также остеопороз более характерен для медленно растущих карциноидов, тимом и феохромоцитом.

Диагностика

Постановка диагноза при подозрении на синдром Кушинга включает 3 шага: подтверждение гиперкортицизма, дифференциальная диагностика между АКТГ-независимыми и АКТГ-зависимыми вариантами синдрома Кушинга и между гипофизарнойи внегипофизарной (эктопической) секрецией АКТГ.

- Эктопический синдром Кушинга характеризуется значительным повышением уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) в плазме. Поэтому если у больного с симптомами, указанными выше, уровень АКТГ превышает 200 пг/мл, следует заподозрить эктопический синдром Кушинга. Для подтверждения диагноза исследуют суточный ритм секреции кортизола и проводят длинную пробу с дексаметазоном.
- Суточный ритм секреции кортизола. При эктопическом синдроме Кушинга уровни кортизола обычно повышаются в утренние и в вечерние часы, что свидетельствует об отсутствии суточного ритма секреции кортизола.
- Длинная проба с дексаметазоном, больные принимает по 2 мг дексаметазона каждые 6 ч на протяжении 2 суток. На 3-и сутки, измеряют уровни кортизола в сыворотке и АКТГ в плазме. У больных с эктопическим синдромом Кушинга секреция кортизола и АКТГ не подавляется или подавляется незначительно.

Вирилизация чаще отмечается при раке, чем при аденоме надпочечников. Содержание надпочечниковых андрогенов в сыворотке и моче может быть повышено, то следует заподозрить рак надпочечников.

После биохимического подтвержденияАКТГ-эктопированного синдрома оптимальное лечение включает локализацию и удаление АКТГ-секретирующей опухоли.Сложность диагностики эктопированныхопухолей связана с тем, что большая частьэтих образований имеет небольшие размеры и, таким образом, они могут быть пропущены при применении стандартных методикисследования (рентгенография, УЗИ, КТ илиМРТ), однако, по данным ряда авторов, раннее применение 2–3-миллиметровоймультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) высокого разрешения позволяетобнаруживать данные опухоли в большинстве случаев, что подтверждается наблюдениями об уменьшении доли скрытых формАКТГ-эктопированного синдрома с 32 до 8%.

У значительного числапациентов (12,5%) источник эктопическойпродукции АКТГ остается невыясненным, Согласно последним данным, изотопные исследования, такие как позитронноэмиссионная томография (ПЭТ) и сцинтиграфия с октреотидом, значительно повышают точность диагностики локализации. Было показано, что сцинтиграфия с 111In-октреотидом можетпомочь в идентификации источника АКТГ-эктопированного синдрома у большинства пациентов с нейроэндокринными опухолями, включая бронхиальный карциноид, таккак при использовании данной методики могут быть обнаружены новообразования бронхов диаметром менее 1 см.Если результаты лабораторных исследований подтверждают эктопический синдром Кушинга, приступают к поискам опухоли.У пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом ПЭТ остается дополнительным методом исследования, применяющимся только тогда, когда источникэктопической секреции АКТГ не удается выявить традиционными методами исследования.

Таким образом, обнаружение локализации эктопированных АКТГ-секретирующихопухолей до сих пор остается крайне тяжелой процедурой для эндокринологов, в связис этим остается открытым вопрос поиска наиболее эффективного метода диагностикиприменительно к данной предметной области. Важно отметить, что как можно болеераннее обнаружение и удаление эктопированной АКТГ-продуцирующей опухоли является ключевым моментом в ведении этих пациентов,

так как это позволит избежать проведения билатеральной адреналэктомии в последующем и снизить риск возникновения метастазов.

Лечение

В зависимости от локализации и гистологического строения опухоли выбирают хирургическое вмешательство, лучевую терапию либо химиотерапию. Рекомендуются лекарственные средства, подавляющие секрецию кортикостероидов: аминоглутетимид, метирапон или митотан в редких случаях требуется двусторонняяадреналэктомия.

Оптимальным методомлечения АКТГ-эктопированного синдромаявляется резекция или полная деструкцияАКТГ-секретирующей опухоли – цель, которая не всегда может быть достигнута. Показано, что лишь 12%пациентов имеют потенциально резецируемую опухоль, локализация которой можетбыть обнаружена на момент постановки диагноза. Однако по последним данным вероятность излечения составляет до 40%у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, а вероятность полной ремиссии составляет 80%.

В случаях немелкоклеточного ракалегких эктопированные АКТГ-секретирующие опухоли значительно менее агрессивныи основной терапевтической задачей становится контроль гиперкортицизма. Пациентам, которые не могут перенести хирургическоевмешательство, и больным с нерезецируемой первичной опухолью показано применение ингибиторов стероидогенеза, таких какаминоглютетимид, кетоконазол, метирапонили этомидат, и антагонистов глюкокортикоидов, таких как мифепристон, до начала цитотоксической терапии. Крайневажным является то, чтобы все пациентыс АКТГ-эктопированным синдромом получали один или несколько адренолитиков дляподдержания нормального уровня кортизолав крови. Предпочтение отдается кетоконазолу и метирапону благодаря их эффективности и относительной безопасности, крометого, метирапон дает быстрый терапевтический эффект. Лечение ингибиторами синтеза глюкокортикоидов следует начинать до цитотоксической химиотерапии, однако затем может потребоваться титрование дозировок или добавление адекватной гормонозаместительной терапии.Агонисты соматостатина и дофамина демонстрируют хорошие результаты, так как некоторые опухоли экспрессируют рецепторык ним, однако являются лишь адъювантнойтерапией. В случае скрытого АКТГ-эктопированного синдрома ввиду того, чтопервичная опухоль не может быть обнаружена или резецирована, вариантом долгосрочного лечения является хирургическая -билатеральная адреналэктомия. При невозможности выполнения билатеральнойадреналэктомии показано лечение митотаном. Митотан является дериватом дихлордифенилтрихрорэтана, который вызываетпрямой некроз и атрофию обоих надпочечников. Он также ускоряет метаболизм кортизола в периферических тканях. Таким образом, в итоге его применение равносильнохирургическойадреналэктомии. По последним данным, частота 5-летней выживаемости пациентов, подвергшихся билатеральнойадреналэктомии, составляет 66–70%.Билатеральная адреналэктомия обеспечивает быстрый клинико-лабораторный контроль гиперкортицизма. Это оказывается полезным не только при лечении скрытыхопухолей, но также и у пациентов с рецидивирующими опухолями, которые не могутбыть резецированы.

Прогноз

Благодаряуспехам в медикаментозном и хирургическомлечении пациентов с АКТГ-эктопированнымсиндромом повысилась общая выживаемостьпациентов,

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

чей прогноз на сегодняшний деньзависит от локализации и гистологии первичной опухоли. По данным всех исследований, худший прогноз имеется у пациентов с мелкоклеточным раком легких, с наступлениемлетального исхода в течение 12 мес с момента постановки диагноза (в среднем6–8 мес). У пациентов с бронхиальными карциноидами прогноз более благоприятный, чем у пациентов с нейроэндокриннымиопухолями другой локализации. Опухоли вилочковой железы и феохромоцитомы занимают промежуточное положение. Опухолиостровков Лангерганса поджелудочной железы и медуллярный рак щитовидной железы являются агрессивными и в 80% случаевметастазируют уже на момент постановки диагноза. Наличие отдаленных метастазов является другим фактором прогноза выживаемости. При данной локализации2-летняя выживаемость составляет 60%, а 5-летняя выживаемость – 16%. У пациентов с неясной локализацией опухоли приадекватном лечении прогноз относительно благоприятный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боднар П.Н. Эндокринология. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.
2. Болезнь Иценко – Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2011. – 344 с.
3. Бритвин Т.А., Калинин А.П. АКТГ-эктопированный синдром. Клин.мед. 2003; № 9. – С.8–13.
4. Гончаров Н.П., Марова Е.И., Колесникова Г.С.и др. Радиохирургия с применением пучков протонов при болезни Иценко-Кушинга: гормональный мониторинг отдаленных результатов // Пробл. эндокринол. – 2010. – № 3. – С. 3–10.
5. Гуревич Л.Е. Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта. Практ. онкол. – 2005. Т. 6. – № 4. – С. 193–194.
6. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. И.И. Дедов (ред.). М.: Адамант, 2003.
7. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. – М., 2011. – 344 с.
8. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. и др. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение эндогенного гиперкортицизма // Пробл. эндокринол. – 2010. – № 2. – С. 53–63.
9. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина; пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
10. Aniszewski J.P., Young Jr. W.F., Thompson G.B. et al. Cushing Syndrome Due to Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Secretion. World. J. Surg. – 2001.- Т. 25.- С. 934–940.
11. Biller B.M.K., Grossman A.B., Stewart P.M. et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Т. 93. – С. 2454–2462.
12. Brada M., Ajithkumar T.V., Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas // Clin. Endocrinol. (Oxf.) – 2004. – Т. 61, № 5. – С. 541–543.
13. Clayton R.N., Raskauskiene D., Reulen R.C. et al. Mortality and morbidity in Cushing's Disease over 50 Years in Stoke-onTrent, UK: Audit and Meta-Analysis of Literature // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – №. 96. – С.124–130.
14. Doi M., Imai T., Shichiri M. et al. Octreotide-sensitive ectopic ACTH production by islet cell carcinoma with multiple livermetastases. Endocr. J. – 2003. – Т.50. – С. 135–143.
15. Fanti S., Farsad M., Battista G. et al. Somatostatin receptorscintigraphy for bronchial carcinoid follow-up. Clin. Nucl.Med. – 2003; 28. – С. 548–552.
16. Hawn M.T., Cook D., Deveney C., Sheppard B.C. Quality oflife after laparoscopic bilateral adrenalectomy for Cushing'sdisease. Surgery. – 2002. № 132. – С. 1064–1068.
17. Hernandez I. et al. Ectopic ACTH-secreting syndrome: a single center experience report with a high prevalence of occult tumor //Archives of medical research. – 2006. – Т. 37. – №. 8. – С. 976–980.

18. Ilias I. et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Т. 90. – №. 8. – С. 4955–4962.
19. Isidori A. M. et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Т. 91. – №. 2. – С. 371–377.
20. Kidd M. et al. Role of tastants and olfactants in the regulation of normal and neoplastic EC cell serotonin release //Am. J. Physiol. – 2008. – Т. 295. – С. G260–72.
21. Newell-Price J. et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Т. 87. – №. 4. – С. 1640–1645.
22. Pacak K. et al. The role of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography and [111In]-diethylenetriaminepentaacetate-D-Phe-pentetreotide scintigraphy in the localization of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors causing Cushing's syndrome //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 5. – С. 2214–2221.
23. Pivonello R. et al. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 352. – №. 23. – С. 2457–2458.
24. Salgado L. R. et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases //European Journal of Endocrinology. – 2006. – Т. 155. – №. 5. – С. 725–733.
25. Uecker J. M., Janzow M. T. A case of Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic hormone producing carcinoid of the duodenum //The American surgeon. – 2005. – Т. 71. – №. 5. – С. 445–446.
26. Zarnegar R. et al. Is adrenal venous sampling necessary in all patients with hyperaldosteronism before adrenalectomy? //Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2008. – Т. 19. – №. 1. – С. 66–71.

4.5. СИНДРОМ НЕЛЬСОНА

Определение

Синдром Нельсона –нейроэндокринная патология, характеризующаяся хронической надпочечниковой недостаточностью, гиперпигментацией кожных покровов и слизистых оболочек и наличием аденомы гипофиза. Этот синдром впервые описал D. Nelson с соавт. в 1958 г., наблюдавший развитие аденомы гипофиза у пациентки, перенесшей за несколько лет до этого двустороннюю адреналэктомию по поводу БК.

Этиология

До сих пор дискутируется вопрос о происхождении синдрома – первичном (полиаденоматоз гипофиза и надпочечников) или вторичном (реактивная, возникающая в ответ на хроническую надпочечниковую недостаточность, гиперплазия АКТГ – секретирующих клеток с их последующей опухолевой трансформацией).

В частности K. Kovacs связывает его этиологию только с БК.Л.Я.Рожинская отмечает, что во многих описанных случаях синдрома Нельсона нельзя было достоверно судить – имелись ли микроаденомы гипофиза до адреналэктомии?Не исключено, что они не были обнаружены в связи с использованием компьютерных томографов с низкой разрешающей способностью.

Патогенез

Патогенез обусловлен прогрессированием гиперпродукции АКТГ-кортикотропиномой гипофиза, при которой исчезает суточный ритм секреции кортиколиберина-АКТГ-кортизола, отсутствует тормозящий эффект уровня кортизола на продукцию кортиколиберина и АКТГ на фоне гормонально-активной аденомы ги-

пофиза, развивающейся после двусторонней адреналэктомии. При этом рецепторы кортикотрофов микроаденомы гипофиза и ядер гипоталамуса активируют автономную продукцию гормонов. В настоящее время получены доказательства наличия генных мутаций, определяющих глюкокортикоидную резистентность, что подтверждено также наличием нарушений трансдукции глюкокортикоидного сигнала на уровне кортикотрофов.

Учитывая тот факт, что в последние годы при лечении БК стали более эффективно диагностировать и удалять микроаденомы гипофиза и существенно реже прибегать к двусторонней адреналэктомии, следует ожидать уменьшения количества больных с синдромом Нельсона.

Несмотря на довольно яркие клинические проявления, опухоль гипофиза при синдроме Нельсона раньше редко диагностировалась на начальных стадиях развития, но сейчас, в связи с появлением у врачей соответствующей настороженности и более совершенной диагностической техники, это происходит значительно чаще.

Клиника

Клиническая картина синдрома Нельсона обусловлена двумя факторами – как наличием кортикотропиномы гипофиза с высокой секрецией АКТГ и меланостимулирущего гормона (МСГ), так и наличием хронической некомпенсированной надпочечниковой недостаточности.

Из эндокринно-обусловленных симптомовнаиболее ранним и постоянным является порой очень выраженная – до чёрно-фиолетового цвета гиперпигментация кожи и слизистых, появление которой связано с тем, что кортикотрофы вырабатывают проопиомеланокортин, являющийся предшественником как АКТГ, так и МСГ. Меланодермия поражает открытые части тела, кожные складки и участки потёртости.

Если при синдроме Нельсона происходит значительное повышение продукции АКТГ и МСГ, то при БК их содержание в крови может быть нормальным или повышенным в меньшей степени и поэтому значительная гиперпигментация для БК менее характерна.

Выраженность гиперпигментации обычно кореллирует со степенью гиперпродукции АКТГ и может уменьшаться при адекватной заместительной гормональной терапии.

Проявления хронической надпочечниковой недостаточности (слабость, сонливость, артериальная гипотензия) может сменяться выраженной в различной степени клиникой аддисонических кризов в виде резкой слабости, ухудшения аппетита, тошноты, болей в животе, жидкого стула, падения АД и повышения температуры тела, что вкупе часто приводит к диагностическим ошибкам в связи с подозрением на острую абдоминальную патологию.

Некоторые неврологические проявленияаденомы гипофиза (ухудшение зрения, глазодвигательные нарушения и др.) зависят от размера и направления экстраселлярного роста опухоли.

Выраженность довольно характерных психоэмоциональных расстройств (эмоциональная лабильность, астено-депрессивный синдром и т.п.) зависит от размера и локализации опухоли в меньшей степени. Острое нарастание неврологической и гипопитуитарной симптоматики может быть обусловлено редко встречающимся кровоизлиянием в аденому гипофиза.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Больные, перенесшие двустороннююадреналэктомию, требуют наблюдения на предмет развития у них синдрома Нельсона. Это же относится и к пациентам, у которых она сочеталась с удалением кортикотропиномы гипофиза. Появление после таких операций прогрессирующей аденомы гипофиза может протекать с выраженной клиникой синдрома Нельсона, либо без неё. В последнем случае лучше говорить о рецидиве БК.

При прогрессирующихкортикотропиномах у пациентов с предшествующей двусторонней адреналэктомией характерно повышение уровня АКТГ в плазме крови более 200 пкг/мл и отсутствие циркадного ритма его секреции. Его определение производят в 8 утра и в 23 часа. Если «утренний» уровень при БК и у больных после адреналэктомии без синдрома Нельсона может быть повышен умеренно, то при его развитии содержание АКТГ повышается значительно. Степень повышения АКТГ при синдроме Нельсона отражает активность аденомы – при быстро и инфильтративно растущих опухолях уровень этого гормона может достигать 3000 пкг/мл. «Вечерний» уровень АКТГ при БК и у больных с адреналэктомией без синдрома Нельсона обычно также умеренно повышен по сравнению со здоровыми лицами, но он значительно ниже, чем при синдроме Нельсона.

Исследование остаточной секреции кортизола с суточной мочойу больных с удалёнными надпочечниками целесообразно только для подбора адекватной заместительной терапии.

Определение концентрации в крови других тропных гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез при синдроме Нельсона имеет смысл, в основном, только для оценки функционального состояния эндокринной системы.

Таким образом, диагноз синдрома Нельсона устанавливается при наличии в анамнезе гиперкортицизма, вызванного БК, по поводу чего произведено удаление аденомы гипофиза и двусторонняя адреналэктомия, приведшая к хронической, некомпенсируемой надпочечниковой недостаточности. Реже это относится к больным, у которых микроаденома гипофиза не визуализирована рентгенологически или не обнаружена во время операции и поэтому лечение ограничилось только двусторонней адреналэктомией, либо её сочетанием с облучением содержимого турецкого седла.

При этом необходимо наличие соответствующей клинико-биохимической картины и прогрессирующей аденомы гипофиза.

Если аденома гипофиза не выявлена ни до адреналэктомии, ни после развития синдрома Нельсона, то необходимо тщательное обследование на предмет АКТГ- секретирующей опухоли других органов.

Лечение

Лечение направлено на достижение компенсации хронической надпочечниковой недостаточности и воздействие гипоталамо-гипофизарную систему. Применяются различные методы, подавляющие секрецию АКТГ и предотвращающие рост и развитие кортикотропиномы-медикаментозная терапия, лучевое воздействие на гипофиз и хирургическое удаление опухоли.

Прогноз

Прогноз заболевания зависит от динамики развития аденомы гипофиза и степени компенсации надпочечниковой недостаточности. При медленном развитии

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

опухолевого процесса и компенсации надпочечниковой недостаточности состояние больных длительное время может оставаться удовлетворительным.Трудоспособность почти у всех ограничена. Необходимо диспансерное наблюдение эндокринолога, невропатолога и окулиста.

ЛИТЕРАТУРА:\

1. Боднар П.Н. Эндокринология. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.
2. Болезнь Иценко – Кушинга / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2011. – 344 с.
3. Клиническая нейроэндокринология / Под ред. И.И. Дедова. – М., 2011. – 344 с.
4. Марова Е.И. Синдром Нельсона: Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. – СПб.: Питер, 1996. – С. 7883.
5. Assié G. et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's syndrome //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Т. 92. – №. 1. – С. 172–179.
6. Assié G. et al. The Nelson's syndrome... revisited //Pituitary. – 2004. – Т 7. – № 4. – С. 209–215.
7. Barber T. M. et al. Nelson's syndrome //European Journal of Endocrinology. – 2010. – Т. 163. – №. 4. – С. 495–507.
8. Bertagna X. et al. Cushing's disease //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Т. 23. – №. 5. – С. 607–623.
9. Cavagnini F., Pecori G. F. Epidemiology and follow-up of Cushing's disease //Annales d'endocrinologie. – 2001. – Т. 62. – №. 2. – С. 168–172.
10. Gil-Cárdenas A. et al. Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease //Surgery. – 2007. – Т. 141. – №. 2. – С. 147–152.
11. Kelly D. F. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome //Neurosurgical focus. – 2007. – Т. 23. – №. 3. – С. 1–6.
12. Kelly P. A. et al. Neurosurgical treatment of Nelson's syndrome //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Т. 87. – №. 12. – С. 5465–5469.

4.6. АКРОМЕГАЛИЯ

Определение.

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста соматотрофами передней доли гипофиза.К ним, в основном, относятся аденомы с изолированной избыточной продукцией только СТГ (соматотропиномы), либо с одновременной гиперпродукцией СТГ и пролактина (пролактосоматотропиномы); реже встречается сочетание с повышенной секрецией других гормонов.

Эпидемиология.

На 1 млн. населения приходиться 40–70 человек с данным заболеванием. Однако точную цифру указать трудно, так как время от появления первых признаков акромегалии до установления диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Смертность среди больных акромегалией превышает таковую в контрольной популяции.Заболевание чаще всего диагностируется в возрасте от 20 до 40 лет. Не выявлено чёткойвзаимосвязи частоты возникновения с полом, хотя многие авторы указывают на большую частоту встречаемости у женщин.

Патогенез.

Продуцируемый в избытке гормон роста вызывает повышенную секрецию ростовых факторов (соматомединов), в основном ИФР–1 (инсулиноподобный фактор роста 1 – соматомедин С), который вырабатывается в печени, а также локальную продукцию ростовых факторов в различных органах и тканях, в том числе в костных и хрящевых. Под воздействием ростовых факторов в них происходит отложение различных мукополисахаридов, повышается продукция коллагена и пролиферация хрящей, что в конечном итоге приводит к росту и утолщению мягких тканей, хрящей и костей и появлению акромегалии.

Клиника.

Гиперпродукция СТГ имеет весьма характерные внешние проявления в виде увеличения преимущественно дистальных отделов конечностей и костей лицевого скелета.

Если заболевание возникает в детстве или в подростковом возрасте, когда ещё отсутствует обызвествление эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта – этот клинический синдром получил название гигантизма. Критерием гигантизма считается рост 2 и более метра.Гигантизм существенно чаще встречается среди мужчин.

Их родители – это люди обычного роста. Будущий гигант рождается нормальным ребёнком и лишь в препубертатном и пубертатном периоде начинает активно расти и преимущественно за счёт удлинения ног. У него нарушены пропорции тела – туловище и череп увеличиваются в меньшей степени, лицо часто имеет акромегалоидные черты.

Если гигантизм связанс аденомой гипофиза, а больные не подвергаются своевременному лечению, то после завершения пубертатного периода у них развиваются все типичные симптомы акромегалии.

Полиморфизм клинической картины при акромегалии обусловлен вовлечением в патологический процесс многих органов и систем. В таблице 4.6.1 представлены усреднённые данные о частоте основных симптомов:

Таблица 4.6.1.

Частота различных симптомов при акромегалии

Укрупнение конечностей	100%
Укрупнение черт лица	100%
Диастема	73%
Прогнатизм	16%
Головная боль	86%
Парестезии	78%
Огрубение голоса	76%
Боли в суставах, спине	68%
Отечность лица и рук	67%
Потливость	62%

Выраженное снижение трудоспособности	61%
Нарушение менструального цикла	60%
Снижение либидо и потенции	37%
Нарушения зрения	36%
Апноэ	35%
Боли в области сердца	35%
Повышение АД	32%
Гирсутизм	32%
Одышка	28%
Изменения кожи	24%

Для больных с хронической гиперсекрецией СТГ характерны грубые изменения внешности (Рис.4.6.1). Происходит укрупнение носа, губ, языка, надбровных дуг, утолщение кожи, которая на конвекситальной поверхности головы часто принимает выраженную складчатость. Возникает диастема (расширение межзубных промежутков), прогнатизм (выстояние нижней челюсти), что в сочетании с деформацией нижнечелюстных суставов приводит к нарушению прикуса, увеличиваются в размерах кисти и стопы, причём в основном в ширину, что вынуждает больных менять перчатки, кольца, обувь.

Из-за поражения костно-связочного аппарата приблизительно 70% больных беспокоят радикулярного типа боли в суставах и позвоночнике, что связано с развитием артропатий вплоть до множественных остеоартритов, а также с деформацией скелета по типу патологического дорзального кифоза.Постоянная стимуляция остеобластов ведет к дегенеративным изменениям в околосуставных областях.

Избыточная коллагенизация сухожилий вызывает дополнительную дестабилизацию суставов. Рентгенография при этом выявляет увеличение размера суставных пространств (в поздних стадиях заболевания – уменьшение), угловые деформации суставов, остеофиты, обызвествление суставных поверхностей, остеосклероз, субхондральные кисты, увеличение и кальцификацию рёберно-хрящевых сочленений.

Изменения со стороны кожных покровов представлены akantosisnigricans (ворсинчато-бородавчатые разрастания в сочетании с гиперпигментацией кожи подмышечных впадин и других крупных складок), складчатостью кожи головы, гирсутизмом у женщин. Повышенная активность потовых и сальных желез приводит к выраженной потливости, гидраденитам, появлению жирной себореи acnevulgaris, специфического неприятного запаха тела.

Для акромегалии характерны грубые нарушения функции эндокринной системы, возникающие как за счёт сдавления опухолью сохранных отделов аденогипофиза, так и вероятно, вследствие повышенной продукции СТГ, что вызывает нарушение функции гонадотрофов, тиреотрофов и кортикотрофов, регулирующих деятельность периферических эндокринных желез – гонад, щитовидной железы и надпочечников.



Рис. 4.6.1. Фото больного с акромегалией.

По данным разных авторов у 32-87% женщин, страдающих акромегалией, возникают нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи, бесплодие, а у 27–46% мужчин – снижение либидо и потенции.

При этом у женщин часто выявляется лакторея, которая реже встречается у мужчин, её причиной обычно является гиперпролактинемия при смешанной аденоме гипофиза, состоящей из соматотрофных и лактотрофных клеток, либо при маммосоматотропиноме. Как следствие гиперпролактинемии отмечается достоверное снижение уровня гонадотропинов и тестостерона.

У части женщин с гиперпролактинемией возможно отсутствие лактореи, что объясняется низким уровнем эстрогенов, необходимых для начала процесса лактации. Наличие же лактореи у женщин с нормальным уровнем пролактина, вероятно, обусловлено пролактиноподобным действием гормона роста.

Увеличение щитовидной железы с или без узлообразования обнаруживается в 71–78% случаев, что объясняется прямым стимулирующим действием ИРФ–1 на ткань железы. Гистологический анализ её ткани в двух третях таких случаев выявляет признаки коллоидного пролиферирующего зоба. Однако может иметь место также аутоиммунный тиреоидит, папиллярная цистоаденома, микрофолликулярная аденома.

Структурные изменения в железе чаще сопровождаются эутиреоидным состоянием. Клиника гипотиреоза, подтверждённая лабораторными данными, развивается либо в случае массивного узлообразования, особенно на фоне аутоиммунного тиреоидита (первичный гипотиреоз), либо при сдавлении опухолью гипофиза тиреотрофов, приводящее к снижению секреции тиреотропного гормона (вторичный гипотиреоз). Возможно и сочетание этих процессов. Снижение секреции ТТГ иногда объясняют повышением секреции гипоталамусом соматостатина, индуцируемого высоким уровнем СТГ.

У 14% больных с акромегалией выявляетсяпервичный тиреотоксикоз. Описаны единичные случаи акромегалии в сочетании с вторичным тиреотоксикозом, являющимся следствием гиперпродукции ТТГ смешанной аденомой гипофиза.

Функция надпочечников нарушается реже. Однако по литературным данным, до 20% больных могут иметь вторичную надпочечниковую недостаточность вследствие сдавления опухолью кортикотрофов, приводящего к снижению секреции АКТГ. При этом в первые годы заболевания возможно появление симптомов гиперфункции с последующим истощением коры надпочечников и развитием явлений гипокортицизма.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

При морфологическом исследовании в надпочечниках отмечается гиперплазия клеток коркового вещества, в некоторых случаях – аденомы и кистозное перерождение. Крайне редко возможно сочетание акромегалии и болезни Кушинга.

Хроническая избыточная секреция гормона роста приводит также к выраженным метаболическим сдвигам вследствие нарушений углеводного, липидного и минерального обмена. Частота нарушений углеводного обмена достигает 54%, при этом на долю диабета приходится четверть от них. Характерной особенностью диабета при акромегалии является резистентность к инсулинотерапии.

Доказано, что степень повышения гормона роста, длительность заболевания, возраст больных, наследственная предрасположенность, особенности HLA-фенотипа не влияют на частоту и степень нарушений углеводного обмена. Установлено также, что последние не связаны с истощением секреторной способности β–клеток, гиперпродукцией глюкагона, а также с нарушением функционирования инсулинспецифических рецепторов. Предполагается, что в основе нарушений углеводного обмена при акромегалии лежат изменения в центральной регуляции секреции инсулина и глюкагона в сочетании с нарушением белкового транспорта глюкозы на пострецепторном уровне, а также с нарушением образования метаболических активных форм инсулина.

У всех больных обнаруживаются нарушения липидного обмена, положительно коррелирующие со степенью расстройств углеводного обмена. В частности, отмечается смещение липопротеидного спектра плазмы в сторону повышения β-липопротеинов, более высокое содержание в крови холестерина, неэстерифицированных жирных кислот, кетоновых тел и, особенно, триглицеридов. Появление гипертриглицеридемии объясняется снижением активности печёночной триглицерид- и липопротеинлипазы.

Изменения в минеральном обмене характеризуются нарушением фосфорно-кальциевого обмена. В частности, возникает повышение реабсорбации фосфора в почечных канальцах, что приводит к гиперфосфатемии приблизительно у 48% больных. Повышение активности 1-альфа-гидроксилазы в почках вызывает повышение в крови уровня 1,25–дигидроксивитамина D_3 и кальция, что в свою очередь способствует камнеобразованию в почках у 6–12,5% больных. Нередко у больных развивается и холелитиаз.

Одним из опасных проявлений заболевания при акромегалии являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным разных авторов у 25–50% больных имеется артериальная гипертензия. Генез развития артериальной гипертензии при акромегалии изучен недостаточно, однако считается, что основным предрасполагающим фактором является задержка в организме натрия и воды.

Характерно развитие кардиомегалии, как одного из проявлений спланхномегалии. Она развивается вследствие концентрической гипертрофии сердечной мышцы и повышенного синтеза соединительной ткани. На прогрессировании дистрофии миокарда сказываются имеющие место при акромегалии метаболические нарушения, микроангиопатии, гипоксия. Развитию гипертрофии миокарда, особенно левого желудочка, способствует артериальная гипертензия. Увеличение массы миокарда прямо пропорциональна длительности заболевания и может превышать норму в 3–4 раза.

Со временем в гипертрофированном миокарде развиваются дистрофические изменения, приводящие к так называемой акромегалической кардиомиопатии, что проявляется изменениями на электрокардиограмме. Степень поражения сердечной мышцы часто усугубляется присоединением атеросклероза коронарных артерий.

В итоге, у 88% больных независимо от возраста выявляются диффузные изменения миокарда, нарушения кровоснабжения и нарушения сердечного ритма, вплоть до полного атриовентрикулярного блока. Постепенно прогрессируя, миокардиодистрофия приводит к развитию сердечной и коронарной недостаточности и может стать причиной летального исхода. Изучение умерших больных с акромегалией в 93% случаев выявляет гипертрофию миокарда, в 85% – интерстициальный фиброз и в 59% случаев – лимфомононуклеарный миокардит.

Поражение дыхательной системы также является серьёзной проблемой больных акромегалией. Прогрессирующий кифосколиоз часто приводит к развитию рестриктивных лёгочных заболеваний.

Утолщение голосовых связок и расширение параназальных синусов приводит к появлению низкого грубого голоса. Вследствие разрастания челюстей, мягких тканей языка и надгортанника у 60% больных, в основном мужчин, развиваются обструктивные ночные апноэ.

Симптомы поражения нервной системы в начальной стадии заболевания чаще всего представлены головной болью – нередко постоянной, изнуряющей и плохо снимающейся аналгетиками. Боль может иметь выраженную «оболочечную» окраску, то есть сопровождаться слезотечением, светобоязнью. Её трудно объяснить только за счёт раздражения аденомой прилежащих оболочечных структур (диафрагма турецкого седла, стенки кавернозных синусов), так как при аденомах другой гормональной активности похожие боли встречаются реже и поэтому можно сказать, что их генез пока не изучен.

У 40% больных развивается синдром карпального канала вследствие сдавления срединного нерва в области запястья изменёнными мягкими тканями, проявляющийся онемением и снижением тактильной чувствительности пальцев рук. Происходят изменения в периферических нервах, в частости, сегментарная демиелинизация, что тоже может быть причиной появления таких клинических симптомов как парестезии, снижение поверхностной чувствительности, торпидность периферических рефлексов.

Несмотря на гипертрофию мышечных волокон, приводящую к увеличению мышечной массы, многих больных беспокоит быстрая утомляемость, слабость, резко снижается толерантность к физическим нагрузкам. Последняя связана с развивающейся почти у 50% больных проксимальной миопатией, подтверждаемой результатами электромиографии.

Таким образом, можно констатировать, что акромегалия – это тяжёлое нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся поражением различных органов и систем, которое становится причиной сокращения продолжительности жизни. Смертность больных с акромегалией не менее чем вдвое выше по сравнению со здоровыми людьми в соответствующих возрастных группах. Приблизительно 50% нелеченных больных умирают в возрасте до 50 лет. Около 60% причин смерти приходится на кардиоваскулярные осложнения, 25% на лёгочно-респира-

торные, а 15% на злокачественные новообразования, преимущественно желудочно-кишечного тракта.

Диагностика. При обследовании больных с акромегалией в первую очередь нужно предполагать наличие аденомы гипофиза. Для установления диагноза решающим является выявление опухоли гипофиза по данным краниографии и компьютерной томографии головного мозга. Больные с СТГ-секретирующими аденомами чаще обращаются к врачу уже при наличии макроаденомы. При наличии опухоли гипофиза сомнения в диагнозе чаще всего возникают при микроаденомах, когда даже МРТ с контрастированием не всегда позволяет визуализировать опухоль. При соматотропиномах несколько чаще, чем при опухолях другой гормональной активности, встречается сочетание микроаденомы с «пустым турецким седлом» (Рис 4.6.2).

Лабораторная диагностика. Основным в лабораторной диагностике является изучение секреции СТГ. Наличие СТГ-обусловленной акромегалии подтверждается выявлением хронически повышенного уровня этого гормона. Его нормальная концентрация в венозной крови составляет от 0 до 10 нг/мл.

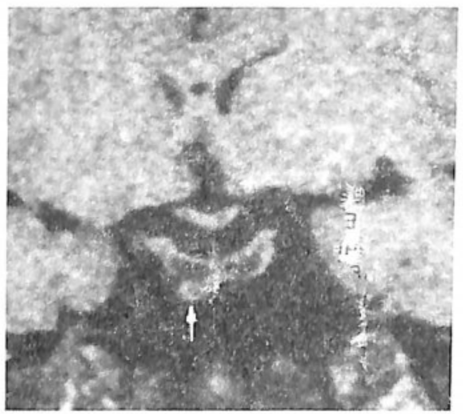
У большинства больных акромегалией базальные уровни гормона роста колеблются от 5 до 40 нг/мл, в очень небольшом проценте случаев достигая 100–300 нг/мл.

Секреция СТГ при акромегалии отличается выраженной пульсацией: у одного и того же больного можно зафиксировать быстрый подъём в сыворотке крови уровня СТГ от нормы до уровней, значительно превышающих её, в течение 20–40 минут.

У здоровых лиц также отмечается до 5–10 таких пульсаций в сутки. При этом базальные уровни СТГ в течение дня обычно близки к нижней границе чувствительности метода, а в ночное время регистрируются пики повышения СТГ до 40 нг/мл.



А



Б

Рис. 4.6.2. Сочетание «пустого» турецкого седла с микроаденомой гипофиза (указана стрелкой) «эктопированной» в пазуху основной кости имеют лишь умеренное или незначительное повышение уровня СТГ. Более того, почти у 17% больных базальные уровни гормона роста находятся в пределах нормы.

Таким образом, однократно полученное значение СТГ не является информативным из-за возможности «перекрытия» между здоровыми и больными, то есть не может, как подтвердить, так и исключить диагноз, особенно в случаях так называемой «мягкой» акромегалии, имеющей минимальные клинические проявления.

Поэтому оптимальным было бы исследование суточного ритма секреции, для чего необходимо каждые 10–20 минут в течение суток определять уровень СТГ в крови, что позволило бы четко дифференцировать здоровых лиц от больных акромегалией, однако это практически не выполнимо. Решению этой проблемы способствует применение функциональных тестов.

Для диагностики активной акромегалии применяют функциональные пробы, ингибирующие или стимулирующие секрецию СТГ. Для подавления секреции гормона используют оральный глюкозо-толерантный тест (ОГТТ)и агонисты дофамина (парлодел), а для стимуляции – тиролиберин, соматолиберин и инсулин.

Основным из них является ингибирующий ОГТТ.При проведении теста у 94% здоровых лиц отмечается снижение уровня СТГ ниже 1 нг/мл. У больных акромегалией уровень СТГ не снижается, а у 30% из них отмечается его парадоксальный подъём.

Проблема с его использованием возникала у больных с минимально выраженными клиническими признаками акромегалии и базальным уровнем СТГ от 1 до 3 нг/мл. Однако сейчас разработаны новые «суперчувствительные» методики определения СТГ с чувствительностью до 0,005нг/мл, что позволяет использовать ОГТТ для диагностики «мягкой» акромегалии. Единственным противопоказанием для проведения ОГТТ является наличие сахарного диабета. Все остальные из указанных выше тестов менее информативны и применяются лишь по особым показаниям.

По мнению многих авторов, наилучшим диагностическим маркёром, подтверждающим хроническую гиперпродукцию СТГ, является уровень ИФР–1 в плазме крови. В отличие от уровня СТГ, однократное определение уровня ИФР–1 может использоваться для дифференциальной диагностики лиц с нормальной и патологической секрецией СТГ.

Для правильной интерпретации определяемых уровней ИФР–1 необходимо знать ряд положений. Первое – это то, что связь между уровнями СТГ и ИФР–1 носит логарифмический характер, но при уровне СТГ более 20нг/мл кривая содержания ИФР–1 представлена в виде «плато». Возможно, что именно этот уровень СТГ максимально эффективен в отношении способности печени синтезироватьИФР–1. В определённой мере это позволяет объяснить сходную активность заболевания при существенно различных уровнях СТГ.

Кроме того, следует помнить, что уровень ИФР–1 зависит от пола и возраста, а также от характера питания. Ложное снижение уровня ИФР–1, вплоть до нормального значения, возможно при недостаточности питания любого происхождения, голодании, тяжёлых заболеваниях печени.

В качестве ещё одного маркёра для диагностики акромегалии используют определение содержания в крови ИФР–1 – связывающего белка –3, выработка которого индуцируется одновременно и гормоном роста и ИФР–1. Считается, что повышенное содержание белка подтверждает наличие гиперпродукции СТГ, однако получение нормальных уровней не исключает диагноза акромегалии, то есть, возможно «перекрытие» между здоровыми и больными. Тест рекомен-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

дуется проводить в случаях, когда отсутствует подавление секреции СТГ в ходе ОГТТ в сочетании с минимально повышенным уровнем ИФР–1.

Единственным показанием для определения в сыворотке крови уровня соматолиберина является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объёмного образования в грудной, либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При эктопической продукции соматолиберина его уровень превышает 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперпродукцию соматолиберина, концентрация соматолиберина составляет менее 50 пг/мл.В литературе к настоящему времени описано всего 50 случаев акромегалии, обусловленной эктопической продукцией соматолиберина.

В настоящее время описано четыре механизма хронической гиперпродукции гормона роста, которые клинически могут проявляться выраженным в различной степени акромегалическим синдромом. В 95% случаев – это первичная избыточная секреция гормона роста аденомой гипофиза. Гистоморфологический анализ таких аденом показал, что они могут представлять собой плотно- или редкогранулированную соматотропную аденому, смешанную аденому из соматотрофных и лактотрофных клеток, маммосоматотропиному, плюригормональную аденому, либо очень редко встречающуюся карциному из соматотрофных клеток.

Менее чем в 2% случаев клиника гиперпродукциигормона роста может быть вызвана СТГ-секретирующей опухолью внегипофизарной локализации, источником которой могут быть эмбриональные клетки. Такая эктопическая соматотропинома может локализоваться как интракраниально, так и в глотке, поджелудочной железе, лёгких, яичниках, средостении.

Менее чем в 3% всех случаев акромегалия возникает вследствие повышенной секреции соматолиберина, приводящей к гиперплазии соматотрофов гипофиза. Она может происходить как в интракраниальных (гамартома гипоталамуса, ганглиоцитома), так и экстракраниальных соматолиберин-продуцирующих опухолях (карциноид, расположенный в бронхах, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе; опухоль островков Лангерганса, а также мелкоклеточный рак лёгкого.

Наконец, предполагается существование безопухолевой гиперсекреции гипоталамусом соматолиберина вследствие воспалительных процессов в ЦНС (арахноидит и др.), что может быть возможной причиной развития акромегалии.

Дифференциальная диагностика

В клинической практикедифференциальный диагноз при акромегалии чаще проводится между аденомой гипофиза и такими заболеваниями как синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН–1), гипотиреоз, пахидермопериостоз, болезнь Педжета, синдром МакКюна-Олбрайта и рядом других заболеваний, а также с акромегалоидизмом.

Для МЭН–1 обязательным является наличие гормонально-активной аденомы гипофиза, в сочетании с гормонально-активными опухолями паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухолью лёгких. Выявление семейных случаев акромегалии также указывает на наличие МЭН.

Сходные с акромегалией изменения черт лица, кожи, голоса возможны при **гипотиреозе,** при котором выявляются клинико-лабораторные признаки снижения функции щитовидной железы в сочетании с нормальным уровнем СТГ.

Пахидермопериостоз – редкое наследственное заболевание, внешне проявляющееся огрублением черт лица, утолщением кожи и гипертрофической остеоартропатией. Частота встречаемости в 8 раз выше среди мужчин. Заболевание развивается в постпубертатном периоде. Клиническая картина прогрессирует в течение 7–10 лет (активная стадия), после чего отмечается стабильное состояние (неактивная стадия). Характерными жалобами являются выраженное изменение внешности, потливость, резкое утолщение дистальных отделов конечностей, появление грубых кожных складок, спаянность кожи с подлежащими тканями. Выявление нормальных уровней СТГ как базальных, так и при проведении функциональных тестов, отсутствие признаков аденомы гипофиза отвергает диагноз акромегалии.

Болезнь Педжета (остеодистрофия или «обезображивающий» остеит) – заболевание неясной этиологии, характерное для людей пожилого возраста, приводящее к активной резорбции кости и интенсивному преобладающему новому костеобразованию. При этом заболевании происходит утолщение проксимальных отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление, увеличение черепа за счёт утолщения костей свода и основания. Однако отсутствуют характерные для акромегалии изменения мягких тканей, и определяется нормальное содержание СТГ в крови.

Для редкого **синдрома МакКюна-Олбрайта**, вызванного генетическим дефектом альфа-субъединицыG белка, помимо внешней картины акромегалии характерна также специфическая триада: полиостотическая фиброзная дисплазия, преждевременное половое созревание, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета.

Встречается незначительное число лиц с так называемым **акромегалоидизмом** – это здоровые люди с внешними признаками акромегалии, но в сочетании с нормальным уровнем СТГ.

Дифференциальную диагностику при гигантизме необходимо проводить с конституционно-наследственной высокорослостью, гипогонадизмом, некоторыми генетическими синдромами.

Для конституционально-наследственного высокого роста характерно наличие высокого роста у родителей, большая скорость роста с рождения, отсутствие клинико-биохимических и рентгенологических критериев, характерных для акромегалии и гигантизма.

При гипогонадизме высокий рост сочетается с недоразвитием половых органов и вторичных половых признаков.

Синдром Сотоса или церебральный гигантизм – редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Первые признаки заболевания имеются уже с рождения: долихоцефалия, высокое нёбо, прогнатизм. Характерным признаком является умственная отсталость.

Отличительные признаки **синдрома Марфана** – гигантизм, «паучьи» пальцы, долихоцефалия, деформация грудной клетки. Нередки врождённые пороки сердца, аневризмы аорты.

Синдром Пайла или семейную метафизную дисплазию отличают вальгусная девиация коленных суставов, ограничение разгибания локтевых суставов, склонность к переломам.

К сожалению, ни один из существующих на сегодняшний день методов терапии в отдельности не позволяет добиться полного контроля над заболеванием и

его клиническими проявлениями, и каждому изприменяемых методов терапии присущи свои побочные эффекты и клинические недостатки. Хирургическое лечение, облучение и медикаментозная терапия позволяют добиться снижения гиперсекреции СТГ и ИФР–1 – контролировать рост и давление опухолевой массы, и приводят к улучшению состояния пациентов. В ходе проведенных исследований были разработаны рациональные подходы, позволяющие контролировать гиперсекрецию СТГ и ИФР–1 – главных факторов, обуславливающих высокий уровень смертности этих больных. Главными целями терапии, вне зависимости от метода, является снижение уровня СТГ до значения <1мкг/л после орального теста с нагрузкой глюкозой, нормализация уровня ИФР–1 в соответствии с половыми и возрастными нормами, удаление или уменьшение объема опухолевой массы и профилактика рецидивов и смягчение клинически значимых осложнений, в особенности со стороны сердечно-сосудистой системы, легких и метаболических нарушений.

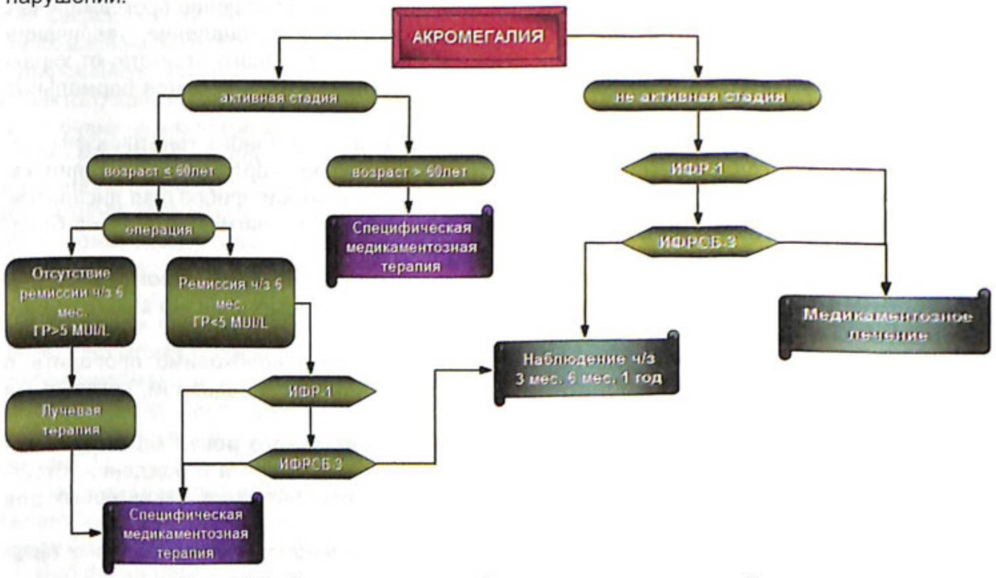


Рис. 4.6.3. Алгоритм ведения больных с акромегалией.

Контроль означает уровень СТГ< 1 нг/млпосле орального теста с глюкозой и нормализация уровня ИФР–1 по полу и возрасту.

Лечение

По оценкам, оптимальным методом лечения акромегалии должно стать удаление опухоли при разрешении её эффектов, сохранении нормальной остаточной функции гипофиза, предотвращении рецидивов, восстановлении нормальной секреции ГР и ИФР–1, снятии симптомов, вызванных непосредственно избытком ГР и возможным предотвращении таких прогрессирующих явлений, как искажение лица, увеличение объёма костей, остеоартрит, кардиомиопатия, гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет и нарушения липидного обмена, необходимых для обратимости неблагоприятных исходов заболевания.

Цели лечения акромегалии

Ликвидация источника избыточной секреции ГР
Нормализация секреции ГР и ИФР–1
Устранение клинических симптомов заболевания

Согласно данным Европейского консенсуса по биохимической оценке и длительному отслеживанию больных акромегалией (2004 г.) *критериями излечения* для оценки эффективности всех подходов, являются среднесуточные уровни ГР ниже 2,5 мкг/л (5 mU/l) или не более 1 мкг/л (2 mU/l) после введения глюкозы вместе с нормализацией циркулирующих уровней ИФР–1 для данного возраста и пола.

Методами, с помощью которых данные цели можно достичь являются:

- хирургический (транссфеноидальная и транскраниальная аденомэктомия)
- лучевой (дистанционная гамма-терапия, протонотерапия, гамма-нож)
- медикаментозный (аналоги соматостатина, агонистами дофамина, антагонисты рецепторов ГР).

Критерии ремиссии акромегалии

Степень ремиссии	Критерии ремиссии
Полная ремиссия	– отсутствие признаков активности – ГР базальный< 2,5 мкг/л – минимальный уровень ГР на фоне ОГТТ <1мкг/л – нормальный уровень ИФР–1
Неполная ремиссия	– отсутствие клинических признаков активности – минимальный уровень ГР на фоне ОГТТ >1мкг/л – нормальный уровень ИФР–1
Отсутствие ремиссии	– отсутствие признаков активности – минимальный уровень ГР на фоне ОГТТ >1мкг/л – повышенный уровень ИФР–1

Выбор способа лечения зависит от размера и характера роста аденомы, состояния зрения, уровня ГР, возраста больного, наличия сопутствующих тяжелых соматических нарушений и желания больного.

Лечением первого выбора при акромегалии является *оперативное вмешательство.* Современным принципом хирургического лечения опухолей гипофиза является выбор наиболее рационального метода оперативного вмешательства, который определяется размерами аденомы и особенностями ее распространения. Абсолютным показанием для экстренной хирургической операции, независимо от возраста больного, уровня ГР и сопутствующих заболеваний является состояние зрения, и степень ее восстановления в последующем зависит от длительности предшествующей компрессии зрительных нервов удаленной аденомой и степени выраженности атрофии дисков. Способ оперативного вмешательства определяется размерами аденомы и особенностями ее распространения. Транссфеноидальная аденомэктомия (ТФА) остаётся основным методом лечения ГР-секретирующих опухолей, но должна производиться только в центрах, имеющих опыт таких операций. Исход бывает успешным в большинстве случаев микроаденом и замкнутых макроаденом, разочаровывающим при оперировании крупных аденом и почти никаким при инвазивных опухолях. Из 224 больных эн-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

докринная ремиссия имела место в 72% микроаденом, 50% макроаденом и только в 17% крупных аденом (25). Нормализованные уровни ИФР–1 при уровнях ГР ниже 3мкг/л или 2,5 мкг/л достигались у 59% и 42% больных соответственно (38). При распространении опухоли выше турецкого седла используют субфронтальный подход.

Посредством операции снимается компрессия на такие смежные структуры, как хиазма и желудочки мозга, при этом осложнения бывают редко. Аденомэктомия способствует снижению массы левого желудочка и улучшает диастолическую функцию у больных, вылеченных от акромегалии. Фактически в одном из исследований методом опроса 3171 нейрохирурга по поводу 14 специфических осложнений транссфеноидальной операции отмечалось, что средний коэффициент смертности в связи с операцией низок (0,9%), недостаточность аденогипофиза и несахарный диабет являются наиболее общими осложнениями (19, 4% и 17.8%, соответственно), тогда как ликворные свищи обнаруживались в малом проценте случаев (3, 9%), а другие осложнения, такие как поражение сонной артерии, гипоталамические поражения, потеря зрения и менингит встречались в 1–2% случаев (4).

Применение короткого дооперационного медикаментозного курса улучшает исход операции. Авторы ColaoA, FeroneD имели возможность наблюдать, как 6-месячное дооперационное лечение октреотидом улучшало метаболические и гемодинамические параметры и сокращало продолжительность госпитализации больных акромегалией (9).

Согласно данным Европейского консенсуса по биохимической оценки и длительному отслеживанию больных акромегалией послеоперационное отслеживание этих больных включает измерение уровней ГР и ИФР–1 по меньшей мере один раз в год, а также магнитно-резонансная визуализация состояния гипофиза для исключения рецидивов, которые в первые 15 лет после операции регистрируются у 10% больных.

Недавно в качестве технического усовершенствования операции на гипофизе, а также для снижения риска повреждения носа и клиновидных пазух была предложено проводить эндоскопическую эндоназальную транссфеноидальную процедуру через одну ноздрю. Интересно, что частота постоперационных осложнений операции с применением такой процедуры ниже по сравнению с классическим микроскопическим подходом. Фактически у 146 больных, перенёсших эндоскопическую эндоназальную транссфеноидальную процедуру в области турецкого седла для резекции аденом гипофиза в период между январём 1997 и июнем 2001, частота осложнений была сниженной по сравнению с данными большой группы больных, перенёсших традиционную микрохирургическую транссфеноидальную операцию. Противопоказаниями к оперативному лечению являются пожилой возраст, инвазивный рост опухоли и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Завершенность удаления опухоли обычно оценивается при измерении уровней ГР и ИФР–1 и послеоперационным магнитно-резонансным сканированием, но дифференцировать хирургические изменения и истинные остатки опухоли может представлять сложность.

Лучевая терапия ГР-секретирующей опухоли гипофиза должна быть показана тем больным, кому хирургическое вмешательство противопоказано или оказалось неудачным, а с помощью медикаментозного лечения не удаётся контролировать стойкую гиперсекрецию гормона в связи с остаточностью опухоли, ее величине и распространенности, инвазивности, характере соматического статуса больного. Но нужно отметить, что возможность повышения смертности в связи с заболеваниями сосудов коры головного мозга у больных, прошедших курс облучения гипофиза, а также разработка новых методов лечения сузили показания к применению радиотерапии при акромегалии.

В настоящее время используется множество методов облучения, в том числе, наружное облучение, облучение протонным лучом, гамма-частицами, а также интерстициальная радиотерапия.

Гамма-терапия как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в виду отсутствия специализированной нейрохирургической службы, при наличии противопоказаний к оперативному лечению, либо при отказе больного от операции. Как дополнительный метод – в случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной. Этот метод может быть применен у больных с аденомами малых и средних размеров (I-III степень увеличения турецкого седла и уровнем ГР менее 50 нг/мл). При больших аденомах (III-IV степень увеличения турецкого седла) и высоком уровне ГР, а также при аденомах гипофиза с инвазивным ростом лучевую терапию целесообразно применять в комплексе с хирургическим и медикаментозным методами воздействия.

Протонное облучение дает возможность варьировать время и степень воздействия на патологическое образование и вызвать как подавление гиперпластического процесса в ткани гипофиза, так и лучевой некроз опухоли и ее резорбцию. Резкий градиент доз в этих случаях позволяет использовать высокие однократные дозы, концентрируя их в объеме опухоли, без повреждения нейрогипофиза и прилегающих к турецкому седлу внутричерепных структур. Особенности дозного распределения делают целесообразным использование протонного облучения при микроаденомах и аденомах эндоселлярной локализации, не инфильтрирующих ее. Основными преимуществами протонной терапии являются уменьшение времени пребывания больных в стационаре, возможность локального облучения аденомы гипофиза, снижение лучевой нагрузки на мозг, отсутствие риска летальности и серьезных осложнений вследствие лечения. Протонотерапия может быть рекомендована, как самостоятельный метод лечения при микроаденомах и эндоселлярных аденомах гипофиза средних размеров, при относительно невысоком уровне ГР (до 30 нг/мл). У больных с уровнем ГР более 30 нг/мл в отдаленные сроки после облучения нормализация уровня ГР не происходит.

Частота излечения при проведении всех этих методов одинакова. Наибольшее падение уровней ГР происходит в первые 2 года, затем идёт 10-летний период постепенного снижения. При использовании более современных методик снизилась частота таких тяжёлых осложнений, как паралич черепно-мозгового нерва, ретробульбарный неврит, расстройства памяти, летаргия и некроз ткани. Однако поражение здоровой гипофизарно-гипоталамической области ведёт к развитию гипопитуитаризма более чем у половины больных в течение 10 лет. В некоторых случаях в качестве вспомогательного лечения при аденомах гипофиза применяется радиохирургия гамма-скальпелем, но работ в этом направлении пока очень мало.

Согласно данным Европейского консенсуса по биохимической оценке и длительному отслеживанию больных акромегалией при применении традиционных множественных доз радиотерапии оценку функции гипофиза в связи с развитием гипопитуитаризма, следует проводить ежегодно. Эффекты радиохирургии одноразовой дозы проявляется более стремительно в самом начале, поэтому их следует оценивать через каждые 6 месяцев. Заместительная гормонотерапия должна начинаться по мере развития гипопитуитаризма.

Специфическая медикаментозная терапия при лечении акромегалии применяется в большинстве случаев в качестве дополнительной терапии к хирургическому и лучевому лечению, как средство предоперационной подготовки, как первичный метод лечения при наличии противопоказаний или отказе больного от оперативного лечения. В качестве медикаментозной терапии на сегодняшний день используются: агонисты допамина, аналоги соматостатина и антагонисты рецепторов к ГР.

Агонисты допамина, такие препараты как бромкриптин и каберголин применяются для лечения пациентов с акромегалией в течение нескольких лет, и хотя они приводят к снижению уровня ГР, особенно у пациентов с опухолями, секретирующими ГР и пролактин, они редко позволяют добиться желаемого снижения ГР. Бромкриптин снижал уровни ГР ниже 10мкг/л и 5мкг/л в 10–20% случаев, соответственно, в когорте из 500 больных акромегалией, включённых в мета-анализ опубликованных результатов 28 серий наблюдений.

Разнообразные результаты получены при применении каберголина, одного из селективных агонистов D_2 рецептора, который является более мощным средством, чем бромокриптин. Контроль над заболеванием достигается у больных со смешанными пролактин/ГР секретирующими аденомами, чем у больных только с ГР-секретирующими и у больных с более низкими уровнями ГР и ИФР–1 до лечения, чем у лиц с более агрессивной формой заболевания. В одном крупном из опубликованных исследований, 64 пациента с акромегалией получали терапию в течение 3–40 месяцев в недельной дозировке 1,0–1,75 мг. У 39% пациентов наблюдалось снижение уровня ИФР–1 – 300 мкг/л, а у 46 % пациентов ГР оказался < 2 мкг/л.

В настоящее время для лечения акромегалии наиболее широко применяются аналоги соматостатина. При лечении аналогами соматостатина улучшаются показатели сердечно-сосудистой системы, объективные и субъективные признаки артропатии. Показаниями для их применения являются:

- как первичный метод лечения при наличии противопоказаний или отказе больного от оперативного лечения;
- неэффективность основных методов лечения (хирургического и лучевого, как отдельно взятых, как и в комбинации);
- как дополнительное средство к хирургическому лечению и облучению;
- как средство предоперационной подготовки, так как они способны вызывать уменьшение размеров опухоли гипофиза, а также изменение её структуры.

Октреотид – октапептид, демонстрирующий высокую степень сродства к подтипам 2 и 5 рецепторов соматостатина и слабое сродство к подтипу 3, применяется для лечения акромегалии с прекрасными результатами. Октреотид, вводимый подкожно в дозе 100–250мкг каждые 8 часов в течение 6 месяцев снизил

уровни ГР ниже 5 мкг/л у 53% и нормализовал уровни ИФР–1 у 68% из 115 больных, участвующих в исследовании с контрольной группой, принимавшей плацебо, с привлечением множества медицинских центров (24). Мета-анализ данных по 466 больным во всём мире, получавшим октреотид в связи с акромегалией, показал, что он подавлял уровни ГР ниже 2,5 мкг/л у 29, 2%, нормализовал уровни ИФР–1 у 39, 9% и сокращал размер опухоли (> 20% сокращения от максимального диаметра) у 38, 6% больных, при этом ГР-снижающий эффект был связан с первоначальными величинами уровня ГР (24). Большинство клинических объективных и субъективных признаков акромегалии, такие как потливость, опухание мягких тканей, утомляемость и головные боли, снималось после введения первых доз октреотида. У 20% больных появились расстройства желчного пузыря (билиарный осадок, микролитиаз или камни в желчном пузыре), но болезненность была минимальной, а для лечения больных с камнями в желчном пузыре можно применять урсодезоксихолиевую кислоту (17).

В последние годы созданы пролонгированные формы октреотида – соматулин (ланреотид) и сандостатин LAR. Заключение лекарства в специальные биополимерные микросферы обуславливает их особенности фармококинетики, благодаря чему количество инъекций в отличие от сандостатина, составляет не три в день, а всего две-три (одна инъекция – 30 мг в/м), в случае соматулина и одна инъекция в 28 дней (10–30 мг в/м), в случае сандостатина LAR. В частности авторы ColaoA, FeroneD показали сокращение размера опухоли от лёгкого до заметного у 80% из 15 больных с вновь выявленной акромегалией, получавших в течение 12 месяцев октреотид длительного повторного действия, наводя на мысль о возможности его применения в качестве первичной терапии при инвазивных аденомах (19). Результаты этих авторов в последующем были подтверждены мультицентрическими исследованиями, показавшие сокращение размера опухоли у всех больных с вновь выявленной акромегалией на примере 270 случаев (29). При этом сокращение объёма опухоли наблюдалось в 49% микроаденом и 43% макроаденом. Оба депо-препарата хорошо переносятся, при этом наблюдавшиеся у до 50% больных проявления побочных эффектов от лёгких до умеренных были кратковременными и часто исчезали при продолжении лечения. Кроме того, широко применяемые аналоги сомотостатина, октреотид и ланреотид, снижают инсулинорезистентность у больных акромегалией. В других исследованиях показано, что аналоги соматостатина мощно подавляют рост опухоли в экспериментальных моделях карцином поджелудочной железы, простаты, молочной железы, лёгких и колоректальных раков и оказывают выраженный антинеоплатический эффект при некоторых типах нейроэндокринных опухолей. Побочные действия препаратов этой группы: кратковременные боли в местах инъекций, поносы в начальном периоде терапии, неприятные ощущения в желудке. В таблице 11 мы приводим эффективность применения аналогов соматостатина по данным различных авторов.

Недавно открытый антагонист ГР, пегвисомант оказался эффективным в улучшении инсулиночувствительности и метаболизма углеводов у больных акромегалией. Это новый аналог рецептора к ГР, полученный генно-инженерным способом, угнетает действие ГР, а не его секрецию. Авторы Parkinson и др. недавно подтвердили, что успешное лечение пегвисомантом при акромегалии повышает низкие базальные сывороточные уровни общего холестерина и ЛПН, восстанав-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ливая распределение данных показателей близко к таковым в общей популяции и ослабляя инсулинорезистентность. Основу эффективности этого нового препарата составляет способность блокировать активность рецептора ГР, ингибируя, таким образом, синтез ИФР–1. Антагонист ГР снижает пролиферацию, стимулирует апоптоз и уменьшает метастатическое распространение клеток рака молочной железы MCF–7. Даже при скудости данных об этом антагонисте ГР, известно, что этот препарат хорошо переносится, за исключением редких случаев повышенных уровней печёночной трансаминазы, у двух больных из 133 были опухоли повышенной массы.

1-ГР2 СО<базального уровня; 2-<2,5 мкг/л; 3-<2, 0 мкг/л; 4-<7, 5 мЕд/л; 5-<5мЕд/л.

Итак, вопросы ранней диагностики и, выбора тактики лечения и мониторирования течения болезни, эффективности примененных методов лечения и достижения ремиссии являются достаточно сложной задачей. Сталкиваясь с подобным контингентом больных, врачи различного профиля должны быть настороженны как в плане диагностики, так и лечения. Ибо персистирующее течение болезни, склонность его к рецидивам, длительное субклиническое проявление манифеста болезни способствуют развитию необратимых осложнений болезни и неблагоприятным жизненным прогнозам.

Таблица 4.6.2

Эффективность применения аналогов соматостатина

Терапия	Кол-во denovo пациентов	Сроки терапии (мес)	Контроль ГР (%)	Нормальный уровень ИФР–1 (%)
Октреотид п/к (Newman с кол.1998)	26	3060	70[1]	68
Сандостатин LAR (Colaoc кол.2001)	15	12–24	73[2]	53
Сандостатин LAR (Ayuk с кол.2001)	10	12–89	60[3]	60
Ланреотид (Baldelli с кол.2000) Сандостатин LAR (Ayuk с кол.2001)	23	24	78[4]	60
Ланреотид (Baldelli с кол.2000) Сандостатин LAR (Ayuk с кол.2001)	34	12	67[5]	72
Октреотид/Сандостатин (Bevan с кол.2002)	27	12	73[5]	53

ЛИТЕРАТУРА

1. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М. и др. «Клинико-эпидемиологические особенности акромегалии по РУз» (Прага, 2010, Апрель ЕСЕ, Конференция Европейского Общества Эндокринологов)
2. Исмаилов С. И., Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М. и др. «Сравнительная эффективность различных методов терапии при акромегалии». (Прага, 2010, Апрель ЕСЕ, Конференция Европейского Общества Эндокринологов)
3. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Холикова А.О., Урманова Ю.М. и др. Изучение эффективности медикаментозной терапии агонистами допамина при акромегалии в ближайшие и отдаленные сроки лечения». (г. Санкт-Петербург, Конференция «Поленовские Чтения–2010», Апрель, 2010 г)
4. Халимова З.Ю., Холикова А.О., Сафарова Ш.М. «Сердечно-сосудистые осложнения акромегалии» Международный эндокринологический журнал. Украина, №7 (31), 2010 г.
5. Besser G. M., Burman P., Daly A. F. Predictors and rates of treatment-resistant tumor growth in acromegaly //European Journal of Endocrinology. – 2005. – Т. 153. – №. 2. – С. 187–193.
6. Biermasz N. R. et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 6. – С. 2789–2796.
7. Bihan H. et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 11. – С. 5308–5313.
8. Chanson P., Salenave S. Acromegaly //Orphanet journal of rare diseases. – 2008. – Т. 3. – №. 1. – С. 1.
9. Colao A. et al. Long-Term Effects of Depot Long-Acting Somatostatin Analog Octreotide on Hormone Levels and Tumor Mass in Acromegaly 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Т. 86. – №. 6. – С. 2779–2786.
10. Colao A. et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management //Endocrine reviews. – 2004. – Т. 25. – №. 1. – С. 102–152.
11. Dekkers O. M. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 1. – С. 61–67.
12. Giustina A. et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Statement //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Т. 85. – №. 2. – С. 526–529.
13. Holdaway I. M., Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly //Pituitary. – 1999. – Т. 2. – №. 1. – С. 29–41.
14. Holdaway I. M., Rajasoorya R. C., Gamble G. D. Factors influencing mortality in acromegaly //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 2. – С. 667–674.
15. Kauppinen-Mäkelin R. et al. A nationwide survey of mortality in acromegaly //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Т. 90. – №. 7. – С. 4081–4086.
16. Melmed S. Acromegaly //New England Journal of Medicine. – 2006. – Т. 355. – №. 24. – С. 2558–2573.
17. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment //The Journal of clinical investigation. – 2009. – Т. 119. – №. 11. – С. 3189–3202.
18. Melmed S. et al. Guidelines for acromegaly management: an update //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Т. 94. – №. 5. – С. 1509–1517.
19. Van der Lely A. J. et al. Acromegaly-Pathology, diagnosis and treatment. – Taylor and Francis Group, 2005. – С. 40.

4.7. ПРОЛАКТИНОМЫ

Определение

Пролактинома является аденомой гипофиза с избыточной выработкой и секрецией пролактина (ПРЛ) в различной степени, практически всегда доброкачественной, но, тем не менее, часто клинически значимой и вызывающей трудности в лечении. Часто пролактиномы классифицируют в зависимости от размера как микроаденомы (менее 10 мм в диаметре) или макроаденомы (более 10 мм в диаметре). Более 90% пролактином являются маленькими, интраселлярными опухолями, которые редко увеличиваются в размере. Иногда, эти аденомы могут быть агрессивными или локально инвазивными и вызывать компрессию жизненно важных структур. Злокачественные пролактиномы, которые резистентны к лечению и диссиминируют за пределы центральной нервной системы (ЦНС) встречаются очень редко.

Как пролактиномы развиваются неизвестно, однако процесс может вовлекать раннюю геномную мутацию, приводящую к мутации стволовых клеток гипофиза. Различные способствующие факторы могут стимулировать пролиферацию мутировавших клеток. Были описаны семейные формы пролактином, которые говорят за возможное наличие генетического компонента, который может играть роль в патогенезе.

Пролактиномы состоят из клеток лактотрофов, секретирующих ПРЛ. Продукция ПРЛ усиливается эстрогенами и подавляется допамином, секретирующимся в гипоталамусе и транспортирующимся в гипофиз через портальные сосуды. Пролактинома приводит к гиперпролактинемии, однако лекарства или события, ингибирующие продукцию допамина гипоталамусом, его доставку к гипофизу или его эффективность на уровне допаминэргических рецепторов могут также приводить к гиперпролактинемии без пролактиномы. Поэтому, гиперпролактинемия не всегда указывает на сопутствующую пролактиному. Хотя эстрогены стимулируют секрецию пролактина, не существует фактов, связывающих терапию эстрогенами с формированием пролактином. Также хорошо известны опухоли со смешанной выработкой гормона роста и ПРЛ, которые приводят к акромегалии в сопутствие с гиперпролактинемией. ПРЛ-секретирующие опухоли также могут вырабатывать ТТГ или АКТГ, однако такие опухоли являются редкими. Иногда, пролактиномы могут быть одним из компонентов множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН I), и хотя это встречается не слишком часто для оправдания целесообразности проведения скрининга МЭН I у каждого пациента с пролактиномой, рекомендуется определение уровня кальция.

Эпидемиология

Пролактиномы составляют до 40–50% всех аденом гипофиза и до 80% функционирующих аденом гипофиза. По данным аутопсии, клинически бессимптомные аденомы гипофиза встречаются у 1,5–26, 7% лиц, из них 42% представлено пролактиномами. Распространенность пролактином варьирует от 100 до 755 случаев на 1 млн взрослого населения, заболеваемость колеблется от 6 до 10 новых случаев на 1 млн населения в год. Наиболее часто заболевание встречается в возрасте от 20 до 50 лет, соотношение мужчин и женщин среди пациентов со-

ставляет 1:10, для больных старше 50 лет указанная зависимость от пола исчезает. У женщин чаще диагностируются микропролактиномы (59%), у мужчин – макропролактиномы (71%) на стадии средних (от 26 до 35 мм) и больших (от 36 до 59 мм в диаметре) опухолей с развитием неврологических нарушений. Предполагается, что размеры аденом гипофиза и агрессивность их роста определяются не столько длительностью заболевания на момент его диагностики, сколько заложенным в них пролиферативным потенциалом. Было показано, что маркеры митотической активности Ki–67 и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), ответственные за степень клеточной пролиферации, статистически значимо повышены у мужчин с макропролактиномами по сравнению с женщинами.

Возраст пациентов широко варьирует и имеются публикации о пролактиномах у пациентов в возрасте от 2 до 80 лет. Пролактиномы распространены у женщин с пиком частоты в фертильном возрасте.

Этиология

Около 40% всех аденом гипофиза являются пролактиномами.Хотя часто эти опухоли привлекают внимание после прекращения приема оральных контрацептивов, корреляции между применением оральных контрацептивов и развитием пролактином не существует.Причиной гиперпролактинемии могут быть краниофарингиома и другие селлярные и параселлярные образования, гранулематозная инфильтрация гипоталамуса, травмы головы, другие типы аденом гипофиза, которые вторично нарушают продукцию допамина гипоталамусом или вызывают компрессию гипофизарной ножки, нарушая доставку допамина к гипофизу. Уровни пролактина могут также повышаться у пациентов с хроническими формами почечной или печеночной недостаточности, при которых снижается клиренс ПРЛ. Синдром поликистозных яичников также часто ассоциируется с повышением уровня ПРЛ. У некоторых пациентов с первичным гипотиреозом имеется умеренная гиперпролактиемия. Предполагается, что это происходит из-за повышенного синтеза, или повышенной чувствительности к гипоталамическому ТРГ, который способен стимулировать лактотрофы гипофиза, но настоящая причина неизвестна. В случае первичного гипотиреоза с гиперплазией тиреотропных клеток, следует с осторожностью дифференцировать увеличение гипофиза с пролактиномой. во время беременности пролактин прогрессивно повышается до уровней в 10 раз превышающих норму, так как лактотрофы гипофиза гиперплазируются под воздействием высоких уровней эстрогенов, вырабатываемых плацентой. Кроме того, уровни пролактина могут умеренно повышаться после физических упражнений, приема пищи, стресса, стимуляции грудной клетки или полового акта. И наконец, в расчет также необходимо брать идиопатическую гиперпролактинемию.

Эффекты лекарственных средств.Фармакологические агенты, снижающие секрецию или активность допамина, могут вызывать гиперпролактинемию. К этим препаратам относятся метоклопрамид, фенотиазины, бутирофеноны, рисперидон, ингибиторы повторного захвата серотонина (редко), сульпирид, домперидон и верапамил (Таблица 4.7.1). Вероятной причиной может быть лекарственный препарат у пациентов с гиперпролактинемией, принимающих психостимуляторы, верапамил или эстрогены.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 4.7.1.

Препараты, которые могут вызвать гиперпролактинемию

Класс препарата	тип лекарства/пример
Антипсихотические/нейролептики	Фенотиазины Бутирофеноны Нетипичные антипсихотические
Антидепрессанты	Трицикличечские и тетрациклические антидепрессанты Ингибиторы МАО Селективные ингибиторы повторного захвата серотонина (СИПЗС) Другие
Опиаты	
Кокаин	
Антигипертензивные	Верапамил Метилдопа Резерпин
Желудочно-кишечные препараты	Метоклопрамид Домперидон H_2 блокаторы
Ингибиторы протеазы?	
Эстрогены	

Таблица 4.7.2.

Эффекты психотропных препаратов на уровень пролактина*

Антипсихотические препараты	Повышение ПРЛ	Антидепрессанты	Повышение ПРЛ
Типичные		Трициклические	
фенотиазины	+++	амитриптилин	+
бутирофеноны	+++	дезипрамин	+
		хломипрамин	+++
		нортриптилин	-
		имипрамин	ОС
		мапротилин	ОС
		амоксапин	ОС
Нетипичные	+++	Ингибиторы МАО	
ризперидон	++	арипипразол	0
молиндон	0	оланазапин	+
клозапин	+	паргилин	+++
куэтиапин	0	хлоргилин	+++
зипразидон		транилципромин	±
		СИПЗС	
		флуоксетин	ОС
		пароксетин	±
		циталопрам	±
		флувоксамин	±
		Другие	
		нефазодон	0
		бупропион	0
		венлафлаксин	0
		тразодон	0

0, отсутствие эффекта; ± минимальное повышение, но не до патологических уровней; + повышение до патологических уровней у малого процента пациентов; ++, повышение до патологических уровней у 25–50% пациентов; +++, повышение до патологических уровней у > 50% пациентов.

ОС, изолированные описания случаев гиперпролактинемии, но в основном без повышения уровня пролактина; МАО, моноаминооксидаза; СИПЗС, Селективные ингибиторы повторного захвата серотонина.

Клиника

Клиническая характеристика пролактином зависит в основном от проявлений гиперпролактинемии. Пролактин стимулирует продукцию молока, но также вторично действует на половую функцию, и клинические свойства гиперпролактинемии в основном зависят от действия ПРЛ на половую активность. Гиперпролактинемия нарушает пульсативную секрецию гонадотропин-рилизинг гормона, подавляет высвобождение лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, и непосредственно нарушает стероидогенез в гонадах. Суммируя, данные эффекты приводят к первичной (у детей) или вторичной аменорее.

При огромных опухолях, может происходить компрессия других клеток гипофиза или гипоталамо-гипофизарной ножки, что может привести к гипопитуитаризму. Неврологические проявления распространены у пациентов с макроаденомой или гигантской аденомой, так как они заполняют пространство и сдавливают перекрест зрительных нервов. Неврологические симптомы включают головные боли, нарушения зрения от квадроанопсии до классической битемпоральной гемианопсии или скотом. Слепота, как следствие распространяющейся пролактиномы, встречается исключительно редко, но может наблюдаться при апоплексии гипофиза.

Большинство пролактином у женщин являются микроаденомами. Около 90% женщин в пременопаузе имеют олиго/аменорею, до 80% также отмечают галакторею и также может проявляться ановуляторное бесплодие. У женщин в менопаузе с гиперпролактинемией таких классических симптомов не наблюдается и часто у них нарушения проявляются, когда большая аденома вызывает компрессию окружающих структур, в виде головных болей и зрительных нарушений. Однако, при заместительной эстроген терапии, женщина в менопаузе с гиперпролактинемией может иметь галакторею.

Хронический гиперпролактинемией-индуцированный гипогонадизм ассоциируется со снижением минеральной плотности костей позвоночника у обоих полов, однако повышение патологических переломов у женщин с гиперпролактинемией до сих пор не отмечалось. После нормализации пролактина, минеральная плотность повышается, но не всегда возвращается к норме

Диагностика

Для постановки диагноза пролактиномы необходимо наличие радиографических исследований и лабораторных тестов, подтверждающих гиперпролактине-

мию. Нормальными уровнями пролактина у мужчин и женщин являются 25 мг/л и 20 мг/л, соответственно, при использовании наиболее распространенных наборов (1 мг/л равен 21.2 мМЕ/л, Стандарт ВОЗ 84/500). Однако, другие наборы могут определять уровни пролактина выше или ниже; соответственно, нормальные уровни следует устанавливать специфично для используемого набора. Повышение ПРЛ из-за нарушения эффектов допамина обычно умеренное с уровнем редко превышающим 150 мг/л (~3000 мМЕ/л).

В общем, сывороточный пролактин растет параллельно росту опухоли. Значения ПРЛ между верхней границей нормы и 100 мг/л (~2000 мМЕ/л) могут быть следствием действия психостимуляторов, эстрогенов, или функциональными (идиопатическими), но также могут быть следствием микропролактиномы. У большинства пациентов с уровнем ПРЛ более 150 мг/л (~3000 мМЕ/л) (в пять раз выше нормы) имеется пролактинома. Макроаденомы обычно ассоциируются с уровнем выше 250 мг/л (~5000 мМЕ/л) и в некоторых случаях 1000 мг/л (~20000 мМЕ/л). Тем не менее, такие цифры не являются абсолютными; пролактинома может проявляться с различными повышениями ПРЛ и может быть диссоциация между размером опухоли и секрецией гормона. Поэтому, следует с осторожностью интерпретировать умеренное повышение уровня пролактина у пациента с макроаденомой, так как причиной гиперпролактинемии может быть сдавление гипофизарной ножки опухолью другой природы.

При обследовании пациента с симптомами гиперпролактинемии и постоянным повышением уровня сывороточного ПРЛ, следует исключить вторичные причины путем тщательного сбора анамнеза, физикального обследования, проведения теста на беременность, рутинного биохимического анализа (с целью оценки функции почек и печени), определения ТТГ. Если пациент принимает препарат, способный вызвать гиперпролактинемию, важно определить, действительно ли лекарство является причиной, путем отмены препарата, по меньшей мере на 72 часа, если это можно сделать безопасно. Существенным является обсуждение данного момента с врачом, прописавшим лекарство или провести психиатрическое обследование до отмены любого психостимулятора, который возможно является причиной гиперпролактинемии. При возможности, пациенту следует назначить альтернативный препарат, который не приводит к гиперпролактинемии (Таблица 5.7.2). Если препарат невозможно отменить, в частности, у пациента с неврологическими симптомами, следует провести магнитно-резонансную томографию турецкого седла с целью исключения объемного образования.

Первичное определение для установления гиперпролактинемии не следует проводить с избыточным стрессом венепункции и в идеале следует проводить, по меньшей мере через 1 час после сна или приема пищи. Однократное определение ПРЛ обычно достаточно для постановки диагноза. Если первичные значения ПРЛ не являются диагностическими (например, выше нормальных лабораторных уровней, но недостаточны высоки для четкой постановки пролактиномы) забор крови следует провести в другой день. В этом случае, для избегания эффекта пульсативной секреции, необходимо получить 2–3 образца с интервалом минимально 15–20 минут. Женщины с гиперпролактинемией не всегда связывают повышение ПРЛ с беременностью, и поэтому, следует про-

вести тест на беременность для исключения гиперпролактинемии, связанной с беременностью, прежде чем продолжать обследование. Следует проводить скрининг гипопитуитаризма у пациентов с большими опухолями. Некоторые команды рутинно проводят базальное определение всех гормонов гипофиза и периферических гормонов и ИФР–1 с целью исключения ассоциированной гиперсекреции, а также для установления базальных референсных значений для сравнения в будущем.

Существует две диагностические особенности в диагностике пролактином: наличие макропролактина и, так называемый, «эффект крючка». Макропролактин представляет собой комплекс ПРЛ и, обычно, антитело IgG. Сывороточные концентрации ПРЛ повышаются вторично снижению скорости клиренса данного комплекса. Макропролактин имеет сниженную биоактивность и присутствует в значительных количествах в 20% гиперпролактинемической сыворотки, приводя к псевдо-гиперпролактинемии и возможности ложного диагноза. Макропролактин определяется при помощи большинства, но не всеми, наборами ПРЛ; поэтому, в каждом центре следует знать о специфических характеристиках используемых иммунонаборов пролактина. Наиболее практичным методом подтверждения наличия макропролактинемии является преципитация полиэтилен гликоля. Или можно применять хроматографический метод исключения по размеру, но данный способ является долгим и не подходит для рутинного применения. Противоречивым является, следует ли определять макропролактин у пациентов с «классическими» симптомами. Однако, оправданным является определить наличие макропролактина у пациентов с умеренно повышенным уровнем ПРЛ (25–150 мг/д: ~3000 мМЕ/л) и менее выраженными симптомами, такими как головная боль при сохраненном регулярном менструальном цикле.

«Эффект крючка» можно наблюдать когда уровни сывороточного ПРЛ чрезвычайно высоки, как при некоторых случаях гигантских пролактином. Большое количество циркулирующего ПРЛ приводит к насыщению антител в иммунорадиометрической среде, что приводит к искусственно низким результатам. Для избегания эффекта крючка иммунорадиометрический анализ ПРЛ следует проводить при разведении сыворотки 1:100, или следует включить промывание между прикреплением первого антигена и вторым шагом с целью исключения избыточного несвязанного ПРЛ. Рекомендуется исключать наличие эффекта крючка у всех пациентов с большими макроаденомами гипофиза с нормальным или слегка повышенным уровнем ПРЛ.

*Динамические тесты секреции пролактина.*Было предложено несколько динамических тестов секреции ПРЛ в качестве диагностических инструментов при оценке гиперпролактинемии, включая назначение ТРГ, L-допы, номефинзина, домперидона и инсулин-индуцированной гипогликемии. Несмотря на наличие фактов полезности данных методов в определенных руках, в настоящее время широко принята постановка диагноза пролактиномы на основании определения базального уровня ПРЛ, радиологического обследования гипофиза и исключения других причин, описанных выше.

Визуализационные методы диагностики. Подтверждение диагноз пролактиномы требует не только лабораторного наличия гиперпролактинемии, но также

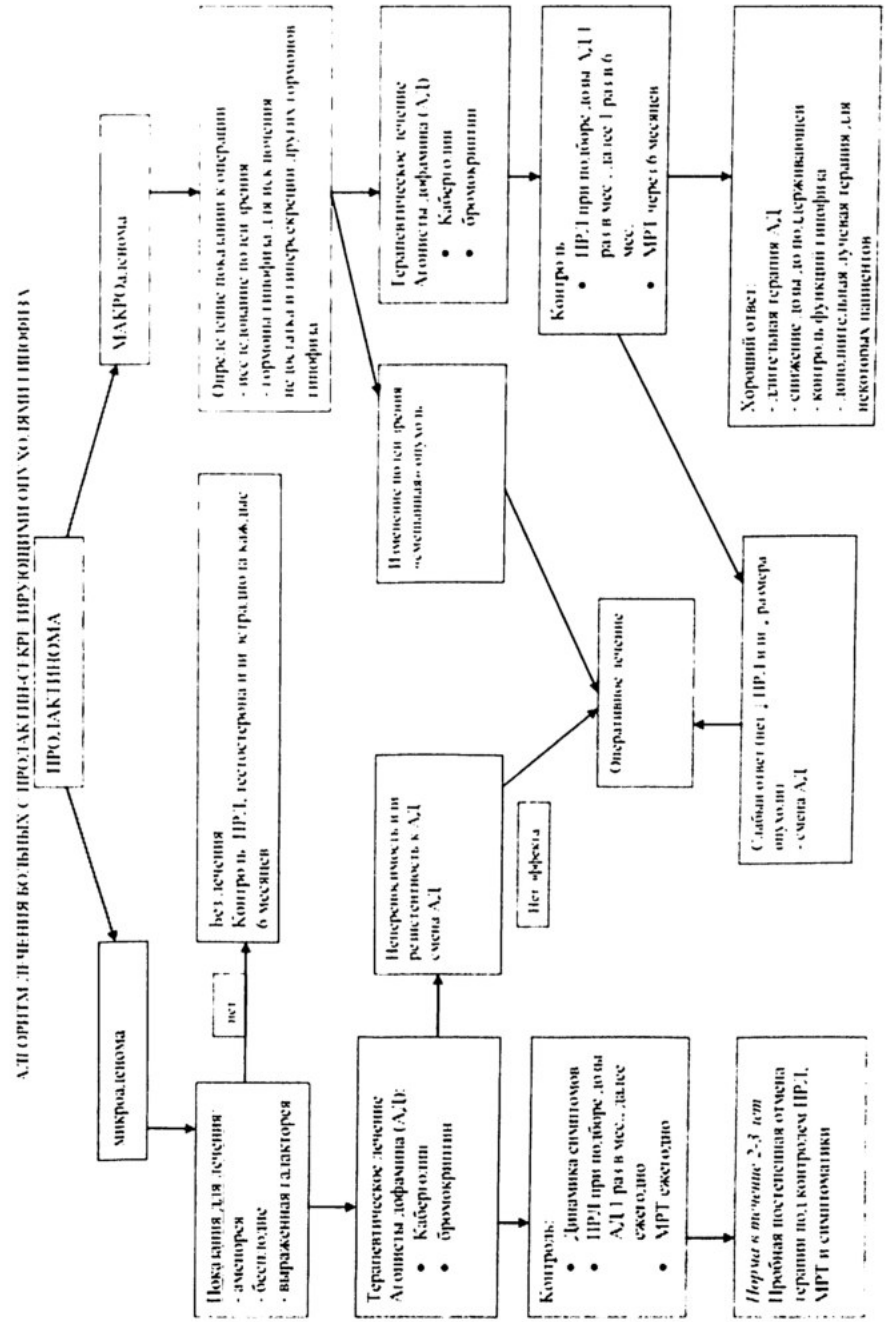
Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

наличия радиографических данных аденомы гипофиза. После исключения вторичных причин гиперпролактинемии, включая беременность, следует провести МРТ-исследование с введением контраста. Компьютерная томография с внутривенным введением контраста является менее эффективной по сравнению с МРТ в диагностике маленьких аденом и определении распространения роста больших опухолей, однако может использоваться при отсутствии МРТ-исследования или противопоказаниях к нему. Следует отметить, что микроаденомы имеются у 10% нормальной популяции. Кроме того, МРТ-исследование необязательно исключает микроаденому. Пациентам с макроаденомами, которые давят на зрительную хиазму, следует проводить формальную оценку полей зрения (например, компьютеризированную периметрию Гольдмана), но оценка зрения необязательна у пациентов с микроаденомой. Гиперпролактинемия при наличии МРТ-подтвержденной аденомы гипофиза соответствует, но не определенно подтверждает диагноз пролактиномы, так как любое образование гипофиза с компрессией гипофизарной воронки может вызвать гиперпролактинемию. Окончательный диагноз можно поставить при гистологическом исследовании, однако пролактиномы редко подвергаются хирургическому удалению. В качестве альтернативы эмпирическое подтверждение диагноза можно получить при фармакологической терапии агонистами допамина в течение нескольких месяцев с последовательным определением сывороточного ПРЛ и размера опухоли. Возможны три варианта исхода после курса терапии. Нормализация ПРЛ плюс существенное сокращение (75% и более) размера аденомы подтверждает диагноз пролактиномы. Нормализация ПРЛ без изменения размера опухоли или только небольшое его сокращение может говорить об аденоме гипофиза другой природы, чем пролактинома. Отсутствие изменения уровня сывороточного ПРЛ и отсутствие сокращения размера опухоли говорит о резистентной пролактиноме.

Лечение

Консервативная терапия пролактином. Терапевтический подход, предложенный для пролактиномы, показан схематично на рис. 4.7.1. Первой целью терапии у пациентов с микропролактиномой является восстановление половой и сексуальной функции путем нормализации уровня ПРЛ, однако у пациентов с макропролактиномой важно также уменьшить размер и контролировать рост опухоли.

Всем пациентам с микроаденомой и большинству пациентов с макроаденомой требуется лечение. Показаниями к терапии являются бесплодие, опухоль гипофиза с неврологическим эффектом (в частности, зрительные нарушения), Галакторея, длительный гипогонадизм, нарушения полового развития и профилактика снижения минеральной плотности костей у женщин из-за гипогонадизма. Иногда, пациентам с умеренной гиперпролактинемией с регулярными менструациями, которые хотят забеременеть, также может потребоваться терапия. Женщин в пременопаузе с нормальным менструальным циклом ипереносимой галактореей и женщин в постменопаузе с переносимой галактореей не следует лечить активно и длительно. Однако, таких пациентов следует наблюдать с осторожностью с периодическим измерением ПРЛ, чтобы определить вероятное увеличение размера опухоли.



Фармакологические возможности. Допаминэргические агонисты, такие как бромокриптин и каберголин, являются первичной терапией у пациентов с гиперпролактинемией и пролактиномой. Эти препараты нормализуют уровни ПРЛ и значительно сокращают объем опухоли у большинства пациентов, и большой опыт их применения продемонстрировал их эффективность при лечении пролактином всех размеров. Все агонисты допамина являются эффективными, однако перголид и квинаголид используются реже. Пациентам, которые резистентны или не переносят определенный агонист допамина, следует назначить альтернативный агонист допамина. Большие сравнительные исследования каберголина и бромокриптина убедительно показали превосходство каберголина в отношение переносимости и удобства, уменьшении секреции пролактина, восстановления гонадной функции и сокращения объема опухоли. Каберголин является эффективным у большинства пациентов, включая тех, которые прежде не отвечали на терапию бромокриптином. Тем не менее, бромокриптин успешно использовался в течение многих лет и, так как он менее дорогой, его можно использовать в учреждениях с ограниченным бюджетом.

Терапию бромокриптином (2.5 мг) начинают с дозы 0.625–1.25 мг в день и повышают на 1.25 еженедельно до достижения дозы 2.5 мг два или три раза в день. Побочные эффекты в виде желудочно-кишечных нарушений или ортостатической гипотензии можно сократить, используя нарастающую схему дозировки, и принимая таблетки с едой или перед сном. Каберголин (0.5 мг) начинают с дозы 0.25–0.5 мг один или два раза в неделю и повышают дозу ежемесячно до нормализации уровня пролактина. Дозы более 3 мг в неделю редко необходимы. Гиперпролактинемия ограничится у одной трети женщин и у других беременность может восстановить нормальную функцию ПРЛ. У женщин, перешедших в менопаузу уровень пролактина может нормализоваться и поэтому таких женщин следует обследовать с целью определения необходимости дальнейшего лечения. Пациентам с гиперпролактинемией, индуцированной лекарственными препаратами, следует отменить лекарство или назначить альтернативное средство, однако можно также рассмотреть эстроген/тестостерон терапию. Терапия агонистами допамина в основном таким пациентам не рекомендуется, и если гиперпролактинемия вызвана применением психоактивного препарата, терапию агонистами допамина следует рассматривать только после тщательной психиатрической консультации.

*Лечение микропролактиномы.*Первичной целью при лечении микропролактином являетсянормализация уровня ПРЛ, восстановление гонадной функции и фертильности, и консервативная терапия является значительно эффективной в достижении этих целей. В 90–95% случаев микроаденомы не увеличиваются в размере прогрессивно, поэтому подавление роста опухоли не является основной целью. Микроаденомы часто сокращаются и исчезают при длительной эффективной терапии агонистами допамина. При достижении нормального уровня пролактина следует проводить ежегодную оценку уровня ПРЛ. Если уровень ПРЛ не меняется, смена на альтернативный агонист допамина может быть эффективной. Следует, однако, отметить, что у некоторых пациентов агонисты допамина нормализуют гонадную функцию даже если уровень ПРЛ остается выше нормального; у таких пациентов следует иметь ввиду биологический ответ, нежели абсолютный уровень ПРЛ, в отношении терапевтической дозы. Поскольку только

5–10% микропролактином прогрессируют в большие опухоли, женщинам с микропролактиномой, не желающим беременеть, терапия агонистами допамина может не потребоваться. Женщинам с аменореей можно назначить эстроген терапию и ежегодное определение сывороточного ПРЛ. МРТ-исследование следует повторить, если отмечается рост опухоли или имеется значительное повышение уровня.

*Лечение макропролактиномы.*Терапия агонистами допамина нормализует уровень ПРЛ и сокращает размер опухоли у большинства пациентов с макропролактиномой. Восемьдесят процентов пролактином сокращаются на более чем 25% от начального размера после терапии агонистами допамина и почти у всех пациентов терапия ассоциируется с 50% уменьшением сывороточного ПРЛ. Сокращение размера опухоли можно наблюдать через неделю или две после начала терапии, однако у некоторых пациентов уменьшение размера может не наступить в течение нескольких месяцев. Продолжительное сокращение опухоли может наблюдаться в течение нескольких месяцев или даже лет. Целесообразно повторить МРТ исследование через 2–3 месяца после начала терапии и затем через более длительные интервалы. Несколько исследований продемонстрировали восстановление нарушенной функции гипофиза, ассоциированной с сокращением размера опухоли, а менструации восстановились у более 90% женщин в постменопаузе. Агонисты допамина обычно восстанавливают зрительную функцию до уровня, схожего с хирургической декомпрессией хиазмы при макропролактиноме. Поэтому пациентов с макропролактиномой с нарушениями полей зрения не следует более рассматривать как ургентных нейрохирургических больных.

Терапия должна ставить целью нормализацию уровня ПРЛ. Однако многие считают, что лучше достичь минимально возможных уровней пролактина, поскольку данная стратегия может увеличить шансы сокращения опухоли или даже рассасывания. Лечение следует начинать с маленьких доз во избежание непереносимости и побочных эффектов с постепенным повышением дозы. После достижения сокращения опухоли доза агониста допамина может быть уменьшена с обеспечением уровня ПРЛ в нормальных пределах. По сути, предполагается, что фертильность восстанавливается при нормальных, а не подавленных уровнях ПРЛ. При достижении уровня ПРЛ в нормальных пределах в течение по меньшей мере 2-х лет и сокращении размера опухоли более чем на 50% доза агониста допамина может постепенно уменьшаться, так как на этой стадии низкие дозы вероятнее поддерживают стабильный уровень ПРЛ и размер опухоли. Однако, у пациентов с макроаденомой замедление терапии может привести к росту опухоли и рецидиву гиперпролактинемии. По этой причине следует проводить тщательное наблюдение, если препарат уменьшить или отменить у пациентов с макропролактиномой.

Краткосрочное наблюдение и резистентные пролактиномы. Краткосрочное наблюдение макроаденом и микроаденом включает в себя периодическое определение уровня ПРЛ. Если при постановке диагноза имелись зрительные нарушения, то обязательно проведения зрительной периметрии и МРТ-исследования. Если пациент не реагирует на агонист допамина адекватно, то пролактинома считается резистентной. Последующие возможности терапии включают достижение максимально переносимой дозы, смена на другой агонист допамина и возможность оперативного лечения или радиотерапии.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Хирургическое лечение и лучевой терапия у пациентов с пролактиномой. Транссфеноидальная операция. Транссфеноидальная операция приводит к длительному выздоровлению и рецидив гиперпролактинемии встречается часто. Успешность операций при микроаденоме составляет около 75% с более высоким уровнем у пациентов с уровнем пролактина менее 200 мг/л (~4000 мМЕ/л), маленьким размером опухоли и аменореей небольшой давности. Однако, данные результаты соответствуют опытным нейрохирургам и вне специализированных центров могут быть намного хуже. Степень восстановления при макропролактиноме намного ниже. Опухоли с распространением в кавернозные синусы не могут быть удалены хирургически. Рецидив гиперпролактинемии после нормализации встречается у 20% пациентов. 10% пациентов может потребоваться операция, если нет адекватного эффекта агонистов допамина или присутствуют зрительные дефициты, которые не улучшаются. Другими показаниями к оперативному вмешательству являются апоплексия с неврологическими признаками при макроаденомах; кистозная макропролактинома (которые обычно не отвечают на терапию агонистами допамина), вызывающая неврологическую симптоматику, непереносимость допаминэргических агентов. В центрах с опытными хирургами, возможность излечения оперативным методом следует обсудить с пациентои, и предпочтение пациента также является показанием.

*Лучевая терапия.*Наружное облучение редко необходимо при лечении пролактином и связано со значительной частотой побочных эффектов, включая гипопитуитаризм, повреждение зрительного нерва, неврологическая дисфункция и повышение рисков инсульта и вторичных опухолей головного мозга. Поэтому радиотерапия неприемлема при пролактиномах и применяется при резистентности к агонистам допамина, неуспешном оперативном вмешательстве или при редких случаях злокачественной пролактиномы.

Лечение злокачественных пролактином. Оперативное лечение и радиотерапия являются единственными методами лечения при злокачественных пролактиномах. Такие опухоли с самого начала манифестируют как резистентные пролактиномы или с диссоциацией между сывороточным пролактином и объемом опухоли. Однако, клиницисты должны знать, что нет типичной клинической картины при данных образованиях, за исключением неэффективности терапии агонистами допамина и рецидивирования после оперативного вмешательства. Обычно, данные гистологии неинформативны, и небольшое повышение индекса митоза является неспецифическим. Распространение в неприлегающие отделы ЦНС или метастазы за пределы ЦНС могут быть первыми признаками манифестации при настоящей злокачественной пролактиноме. Опыт контроля злокачественных пролактином очень ограничен. Оперативное лечение и радиотерапия являются только паллиативными, а химиотерапия оказывает мало эффекта или вовсе не приносит пользы. Такие виды рака смертельны, но к счастью очень редки.

Беременность и пролактинома. Женщинам беременным или желающим забеременеть следует проходить через весь процесс наряду с эндокринологом по нескольким причинам. Во время беременности может наблюдаться некоторое увеличение объема пролактиномы, что в свою очередь может повлиять на поля зрения. С другой стороны, определение сывороточного уровня ПРЛ недостоверно отражает увеличение пролактиномы в объеме. Кроме того, допаминэргические препараты проходят через плацентарный барьер; следовательно, следует

тщательно изучить их эффекты на плод. Существует четыре основных пункта, касающихся гестации и пролактином: гиперпролактинемия и фертильность, безопасность агонистов допамина, рост опухоли и лактация.

*Гиперпролактинемия и фертильность.*При назначении агонистов допамина, женщину следует предупредить, что восстановление овуляции может произойти сразу же (даже перед появлением первой нормальной менструации). По этой причине следует посоветовать механическую контрацепцию, а первая менструация может служить как показатель. Если женщина с макропролактиномой желает забеременеть, необходимо спланировать зачатие после нормализации уровня пролактина и значительного сокращения объема опухоли с целью избегания компрессии зрительной хиазмы во время беременности. Хирургическое вмешательство является выбором у бесплодного пациента с пролактиномой, который не переносит агонист допамина или резистентного к ним.

Безопасность агонистов допамина. Существует достаточный мировой опыт по использованию бромокриптина у пациентов забеременевших во время приема этого препарата, а также по длительному использованию этого агента во время беременности. Частота абортов, внематочной беременности или врожденных нарушений у новорожденных от матерей, зачавших во время периода приема бромокриптина, не выше чем в общей популяции. Идентичные результаты были получены от женщин, принимавших каберголин до и во время беременности; однако, количество изученных беременностей при приеме каберголина меньше по сравнению с бромокриптином. В экспериментальных моделях не было обнаружено повышения тератогенности при назначении каберголина. Опыт применения перголида или хинаголида, при подготовке к беременности, ограничен; по этой причине эти два препарата не следует использовать в таких случаях.

Хотя использование бромокриптина или каберголина не ассоциируется с увеличением проблем, лучше ограничить экспозицию эмбриона к таким препаратам насколько это возможно. Тератогенность от любого препарата или причины наиболее часто развивается в первый триместр беременности. Первый триместр совпадает с периодом наименьшего роста макроаденомы у беременной женщины, прекратившей терапию. Поэтому, рекомендуется остановить прием бромокриптина или каберголина при первой задержке менструации и положительном тесте н беременность. В частности каберголин обладает очень длительным периодом действия, и уровень ПРЛ может оставаться подавленным в течение 120 дней после отмены.

Рост опухоли. У женщин с микропролактиномой риск прогрессирования опухоли составляет меньше 2% во время беременности. Поэтому, агонисты допамина можно спокойно отменить у таких пациентов как только беременность подтверждена. Пациентов следует предупредить, что при появлении сильной головной боли или нарушении зрения необходимо срочно обратиться к врачу для ургентного обследования. Повторных определений ПРЛ не требуется. У женщин с макроаденомой проявление роста опухоли встречается у 20–30% женщин. Выбором у таких женщин может быть прекращение приема агониста допамина при подтвержденной беременности с тщательным наблюдением в последующем, или продолжение приема агониста допамина на протяжении беременности. При появлении зрительных нарушений или сильной головной боли, следует провести

МРТ-исследование без контрастирования (не КТ) с целью оценки изменения размера опухоли, и если имеется значительной увеличение опухоли в размере, следует возобновить прием агониста допамина. Декомпрессивная операция до беременности у женщин с макропролактиномой с целью уменьшения вероятности роста опухоли является менее предпочтительным, так как консервативная терапия во время беременности вероятно, менее безопасна, по сравнению с операцией. Если увеличенная опухоль резистентна к возобновленной терапии, альтернативой может служить стимулирование родов при соответствующем сроке или транс-сфеноидальная хирургия.

*Лактация.*Женщинам, желающим кормить ребенка грудью, следует отменить прием агонистов допамина, так как это приводит к снижению уровня сывороточного ПРЛ, что нарушает лактацию. Нет данных, указывающих на рост опухоли во время кормления грудью.

*Длительное наблюдение.*Минимальным периодом приема агонистов допамина должен быть 1 год. Важно, что некоторые пациенты остаются в долгосрочной ремиссии после нескольких лет терапии допаминэргическими препаратами. Предикторы, что отмена препарата будет успешной, отсутствуют, однако недавние исследования указывают на то, что агонисты допамина можно спокойно отменять у пациентов с длительным нормальным уровнем пролактина и отсутствием признаков опухоли на МРТ. Если у пациента имеется нормальный уровень пролактина на протяжении, по меньшей мере, 3-х лет, а объем опухоли значительно уменьшился, можно попытаться остановить прием препарата. Таких пациентов следует наблюдать очень тщательно, чтобы не пропустить рецидив гиперпролактинемии и рост опухоли, дабы можно было быстро возобновить терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний. Под. Ред. Дедова И.И., Мельниченко, Москва, 2011 г., 4, 9.
2. Вакс В.В., Дедов И.И. Возможности медикаментозной терапии опухолей гипофиза. "Вопросы нейрохирургии" N2,2005, стр 30–38.
3. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски К., П.Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология, Москва, Рид Элсивер, 2010, 220 – 225, 226–237.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Эндокринология национальное руководство, Г.А., Москва, «ГЭОТАР – Медиа», 2012,589–595, 633 – 646.
5. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии у женщин и мужчин: клиника, диагностика, лечение. Дисс...д-ра мед.наук. – Москва. 2007, с.84–100
6. Кадашев Б.А. с соавт. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. Тверь, 2007, с. 368.
7. Калинин П.Л. Эндоскопическая транссфеноидальная хирургия аденом гипофиза. Дисс...д-ра мед.наук. – Москва. 2008
8. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Достинекс в лечении гиперпролактинемического синдрома у женщин // Высокие медицинские технологии в эндокринологии.- Санкт- Петербург: V Всероссийский конгресс эндокринологов, 2006.-С.414.
9. Насырова Х.К., Халимова З.Ю., Сафарова Ш.М. Синдром гиперпролактинемии и его встречаемость у больных с нейроэндокринной патологией // Высокие медицинские технологии в эндокринологии.-Санкт-Петербург: V Всероссийский конгресс эндокринологов.–2006.- С.415.

10. Biller B. M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia //The Journal of reproductive medicine. – 1999. – Т. 44. – №. 12 Suppl. – С. 1075–1084.
11. Colao A. et al. Outcome of cabergoline treatment in men with prolactinoma: effects of a 24-month treatment on prolactin levels, tumor mass, recovery of pituitary function, and semen analysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Т. 89. – №. 4. – С. 1704–1711.
12. Ezzat S. et al. The prevalence of pituitary adenomas //Cancer. – 2004. – Т. 101. – №. 3. – С. 613–619.
13. Khalimova Z., Nasirova Kh., Fertility incidence in women with various pituitary adenomas // 12 th Meeting of the European Neuroendocrine Association, October 21–24, ENEA 2006.- Athens-Greece.- C.113.
14. Melmed S. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 2. – С. 273–288.
15. Melmed S. et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 2. – С. 273–288.
16. Melmed S. Update in pituitary disease //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 2. – С. 331–338.
17. Nomikos P., Buchfelder M., Fahlbusch R. Current management of prolactinomas //Journal of neuro-oncology. – 2001. – Т. 54. – №. 2. – С. 139–150.
18. Ono M. et al. Prospective study of high-dose cabergoline treatment of prolactinomas in 150 patients //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 12. – С. 4721–4727.
19. Rossi A. M., Vilska S., Heinonen P. K. Outcome of pregnancies in women with treated or untreated hyperprolactinemia //European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 1995. – Т. 63. – №. 2. – С. 143–146.
20. Schlechte J. A. Prolactinoma //New England Journal of Medicine. – 2003. – Т. 349. – №. 21. – С. 2035–2041.

4.8. НЕАКТИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

Определение

Термин «неактивная аденома гипофиза» (НАГ) включает в себя различные по морфологии типы опухолей, которых объединяет между собой отсутствие гиперсекреции каких-либо гормонов. Поэтому у больных с НАГ отсутствуют клинические проявления эндокринных расстройств, указывающих на избыточную гормональную секрецию, как это характерно для акромегалии, гигантизма или болезни Кушинга, за исключением синдрома галактореи-аменореи. Последний наблюдается, как правило, при супраселлярном распространении опухоли и связан с так называемым «эффектом пересеченной ножки» гипофиза.

НАГ все еще представляют собой клиническую проблему, поскольку, как правило, поздно диагностируются, в большинстве случаев приводят к пангипопитуитаризму, из-за больших размеров опухолей трудно поддаются тотальному удалению.

Эпидемиология

НАГ встречаются в 25–43% всех гипофизарных аденом. Их распространенность в общей популяции – около 50 случаев на один миллион населения. НАГ наиболее часто диагностируются в среднем возрасте, главным образом, между 35 и 50 годами в равной степени как у мужчин, так и у женщин.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Большое количество иммуногистохимических и invitro-исследований продемонстрировали, что большинство НАГ способны секретировать гормоны, главным образом, гонадотропины, часто в сочетании с общей α-субъединиц гликопротеиновых гормонов, реже пролактин, СТГ, АКТГ. Клинический термин «неактивная», или «несекретирующая», аденома часто вводит в заблуждение, поскольку исследованиями показано, что многие эти опухоли, действительно, обладают секреторной активностью. Поэтому слово «неактивная» пишется в кавычках. В последнее время чаще стал использоваться термин «слабофункционирующая» аденома.

Возможными причинами отсутствия клинических проявлений гормональной активности НАГ в организме рассматриваются следующие: малое количество секретируемых гормонов; нарушение внутриклеточного образования гормонов, которое ведет к синтезу и секреции неактивных форм гормонов; утрата первоначально активными клетками способности синтезировать гормоны в результате дегенерации или дедифференцировки, комбинация этих причин.

Этиология

В настоящее время развитие как гормонально-неактивных аденом гипофиза, так и других аденом гипофиза связывается с моноклональными соматическими мутациями. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров. Многие гормонально-неактивные аденомы гипофиза, которые клинически себя не проявляют гиперпродукцией какого-либо гормона, на самом деле могут продуцировать гликопротеидные гормоны (гонадотропины, а-субъединицу гликопротеидных гормонов), которые выявляются при иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли. Характер роста гормонально-неактивных аденом гипофиза варьирует от весьма медленного, замершего на стадии микроаденомы, вплоть до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и неврологической симптоматикой.

Патогенез

Патогенез гормонально-неактивных аденом гипофиза и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью деструктивного процесса, а также возрастом, в котором развивается то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов, выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

Аденогипофизарная недостаточность, выраженность которой может варьировать, начиная от выпадения какой-то одной функции (дефицит гормона роста или гонадотропинов) вплоть до пангипопитуитаризма.

Несахарный диабет. При низком повреждении ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина аксонами срединного возвышения, и несахарный диабет не развивается. При деструктивном процессе в области гипоталамуса или высоком повреждении ножки гипофиза продукция вазопрессина снижается.

Гиперпролактинемия. Наиболее частым гормональным феноменом при гормонально-неактивных аденом гипофиза является различной выраженности гиперпролактинемия. Причиной гиперпролактинемии при сдавлении ножки гипофиза опухолью или при инфильтративном процессе является прекращение поступления дофамина, который подавляет продукцию пролактина. Наряду с гиперпролактинемией полное сдавление или деструкция ножки гипофиза сопровождается дефицитом всех остальных гормонов аденогипофиза (лютеинизирующий гормон (LH), фолликулостимулирующий гормон (FSH), гормон роста, тиреотропный гормон (TSH), АКТГ). Указанный феномен известен под названием синдром изолированного гипофиза.

Хиазмальный синдром (битемпоральная гемианопсия), обусловленный сдавлением крупной аденомой гипофиза перекреста зрительных нервов.

Классификация

НАГ в большинстве случаев – макроаденомы с супраселлярным ростом или параселлярным по направлению к кавернозным синусам или инфраселлярным – к сфеноидальным синусам. Некоторые из них обладают значительной инвазивностью, достигая оптической пластинки и проникая в орбитальную полость через орбитосфеноидальную фиссуру. Опухоли часто включают в себя некротические массы или дегенеративные кисты.

Основываясь на гистологических, иммуногистохимических и ультроструктурных особенностях, эти опухоли разделяются на две главные категории:

1) опухоли, похожие на известные типы аденогипофизарных клеток (немые соматотрофные аденомы, немые кортикотрофные аденомы, немые гонадотрофные аденомы);

2) опухоли, состоящие из клеток, не имеющих специфических маркеров и непохожих на известные типы аденогипофизарных клеток (нуль клеточные аденомы и онкоциты, немые аденомы подтипа III).

Клиническая картина

У больных с НАГ нет типичной клинической картины вследствие недостаточной секреции гипофизарных гормонов, вызывающих биологические эффекты. Поскольку у большинства пациентов размеры опухоли большие, по данным различных исследователей, они обычно имеют зрительные и неврологические проявления чаще, чем эндокринологические. Сдавление зрительного нерва или оптической хиазмы приводит к ограничению полей зрения (квандрантопсия или гемианопсия, главным образом битемпоральная). В других случаях наблюдаются диплопия или офтальмоплегия. Зрительные нарушения в 50–60% случаев являются первыми симптомами заболевания. Нередко больные НАГ жалуются на выраженные головные боли вследствие давления на твердую мозговую оболочку (35%). Менее часто встречаются внутричерепная гипертензия с головной болью, тошнотой, рвотой или гипоталамическими нарушениями (несахарный диабет, гиперфагия, дистермия, нарушение сна, и бодрствования).

Часто выявление НАГ происходит случайно у больных с необъяснимой головной болью или с эндокринной недостаточностью, по поводу чего больным проводятся КТ- или МРТ- исследования.

НАГ могут проявляться гипофизарной недостаточностью различной степени выраженности, вследствие сдавления нормальной гипофизарной ткани или гипофизарной ножки, в результате чего рилизинг-гормоны не достигают гипофиза. В зависимости от размеров и инвазивности аденомы симптомы могут соответствовать компрессии или инвазии соседних структур. Диагноз, как правило, устанавливается, когда размеры опухоли уже большие, вызывающие нарушения зрения, головную боль или гипопитуитаризм. Микроаденомы идентифицируются редко.

Эндокринологические проявления могут не вызывать беспокойства у больных, особенно на ранних стадиях заболевания. Нарушения половых функций встречаются более часто (40–45%). Около 40% женщин в фертильном возрасте жалуются на нарушения мнструального цикла (вторичная аменорея, олигоменорея). Напротив, мужчины со снижением либидо или потенции, стертостью оргазма (45% пациентов) реже на ранних стадиях заболевания обращаются за медицинской помощью. Галакторея может встречаться у 10–20% женщин, больных НАГ. В 30% случаев выявляются признаки вторичного гипотиреоза (апатия, гипотермия, сухость кожи, брадикардия, гипотония и др.). Иногда экстремальная ситуация может вызвать переход латентной надпочечниковой недостаточности в острую.

Таким образом, клинические проявления заболевания складываются в основном из сочетания следующей симптоматики:

- нейроофтальмологической (снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, отсутствие зрения, двоение в глазах, жжение в глазных яблоках, слезотечение);
- нарушение половых функций у мужчин (снижение или отсутствие либидо или потенции) и у женщин (аменорея, нарушение менструального цикла (олигоменорея, олигоопсоменорея), галакторея, избыточный рост волос);
- гипофизарной недостаточности (вторичный гипогонадизм, гипотиреоз, гипокортицизм);
- неврологичской (головные боли, головокружение, нарушение сна, снижение памяти);
- жалобы общего характера (слабость, утомляемость, жажда, сонливость, вегетативные кризы, увеличение или снижение массы тела и т.д.)

Многосимптомность НАГ служит причиной того, что с данным заболеванием сталкиваются врачи различных специальностей. Наиболее часто больные в течение длительного времени наблюдаются у офтальмолога, сексопатолога, гинеколога, невропатолога.

Диагностика

Стандартная рентгенография черепа в боковой и фронтальной проекциях является первым этапом в распознавании предполагаемой НАГ. Благодаря большому размеру опухолей выявляются изменения состояния селлярной области: в 20% -полное разрушение турецкого седла, в 40%-диффузное повреждение костной стенки, в 35% -увеличение размеров турецкого седла без костных деформаций и только в 5%-слабая выпуклость, двуконтурность дна или фокальные изменения.

При компьютерной томографии НАГ хорошо визуализируются и в седле, и в супраселлярной области. Наличие некротических или кистозных областей на КТ проявляется неоднородным усилением, окруженным периферическим кольцом. Часто встречается кальцификация опухоли.

МРТ также является высокоинформативным методом диагностики, дающим информацию о состоянии окружающих сруктур и характеристику опухолевого распространения.

Офтальмологический осмотр имеет важное значение в клинической оценке пациентов с НАГ. Исследование глазного дна может выявить бледность диска зрительного нерва, его атрофию или отек. Наиболее часто снижается острота зрения, а также выявляются ограничения полей зрения (79%), которые нуждаются в полной оценке по периметру Гольдмана.

Исследование гормонов в крови является очень важным фактором для уточнения состояния гипоталамо-гипофизарной функции.

Доопреративное тестирование включает в себя оценку гипофизарной функции по базальным концентрациям гипофизарных гормонов, а также характер их секреции на стимулирующие или ингибирующие средства. У половины больных НАГ обоих полов выявляется поражение гонадотропной функции, выражающееся в отсутствии или извращении ответа гонадотропинов на введение гонадолиберина. Иногда встречается гиперсекреция ЛГ или ФСГ.

- определение α-СЕ гликопротеиновых гормонов особенно важно у больных с НАГ, поскольку ее уровень может быть повышенным у 12–18% больных. В таких случаях у этих пациентов α-СЕ ипользуется как маркер опухоли и помогает в оценке эффекта лечения.
- при НАГ в более чем 50% случаев выявлятся гиперпролактинемия, которая встречается у пациентов, имеющих большие опухоли, и клинически проявляется синдромом галактореи-аменореи у женщин и нарушением половых функций у мужчин, что нередко приводит к гипердиагностике пролактином. Повышение в крови концентраций ПРЛ объясняется так называемым «эффектом пересеченной ножки» гипофиза. Растущая опухоль сдавливает или повреждает гипоталамус или гипофизарную ножку, посредством этого подавляются синтез, выделение или аденогипофизарный транспорт допамина, который считается главным гипоталамическим фактором, ингибирующим секрецию пролактина. Как правило, при НАГ гиперпролактинемия умеренная.
- вторичная надпочечниковая недостаточность присутствует у одной трети больных. Повреждение или отсутствие ответов на инсулининдуцированную гипогликемию наблюдается приблизительно у 50% пациентов.
- вторичный гипотиреоз обнаруживается приблизительно у 30% больных. Изменение уровня ТТГ в ответ на введение ТРГ выявляется в 50% случаев: отсутствие или некоторая задержка -в 40%, преувеличенный или пролонгированный ответы – в 10%.
- у больных с НАГ отмечаются низкая концентрация СТГ в крови и отсутствие его ответа приблизительно у 80% больных после инсулининдуцированной гипогликемии или теста с рилизинг-гормоном гормона роста.

6. Гистологическое исследование операционного материала, может служить единственным, надежным критерием в подтверждении диагноза НАГ.

Дифференциальная диагностика

Дифдиагностика НАГ проводится с такими образованиями ХСО, как краниофарингиома, киста кармана Ратке, менингиома, аневризма ВСА, пролактиномы и т.д.

Краниофарингиома – это доброкачественная опухоль головного мозга, имеющая эмбриональное происхождение. Краниофарингиомы характеризуются наличием кистозного и солидного компонентов, и по мере прогрессирования опухоли в ней могут возникать кисты с желтовато-бурой жидкостью, а также с большим содержанием белка и холестерина. Обычно они встречаются в детском и подростковом возрасте, но также могут быть и у взрослых. Краниофарингиома дает о себе знать когда она начинает сдавливать структуры мозга или нарушает

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

циркуляцию ликвора в головном мозге. Поэтому чаще всего они выявляются уже больших размеров, обычно более 30 мм. Для краниофарингиом, как доброкачественных опухолей, характерен медленный рост, но для них типично инфильтрирование в ткань гипофиза и его ножек, в зрительный нерв и хиазму, а также внутричерепные артерии. Для краниофарингиомы хаактерно супраселлярное положение, то есть, над турецким седлом. По мере роста опухоль сдавливает зрительный перекрест, а также гипоталамус с гипофизом. В итоге страдает секреция гормонов аденогипофиза, а в некоторых случаях может возникнуть и несахарный диабет.

Киста кармана Ратке это четко отграниченное доброкачественное кистозное образование с мукоидным или серозным содержимым, реже с десквамированным эпителием, размеры которого обычно не превышают одного-двух сантиметров. Клинические симптомы появляются в тех случаях, когда киста сдавливает гипофиз или хиазму зрительных нервов. Это – головные боли, нарушение зрения, различные эндокринные расстройства, включая гипопитуитаризм и несахарный диабет. На МРТ круглое или овальное образование, расположенное меж ду передней и задней долями гипофиза или кпереди от него.

Менингиома – это опухоль, которая растет с твердой мозговой оболочки головного и спинного мозга. Этот вид опухолей составляет четвертую часть всех первичных опухолей головного мозга. Как правило, менингомы является опухолями доброкачественными, растут медленно, однако иногда даже такие доброкачественные опухоли не всегда поддаются удалению, а в некоторых случаях могут рецидивировать. Кроме того, существуют злокачественные менингиомы, которые растут гораздо быстрее и могут прорастать в окружающие ткани, кости и мозг. Данная патология характеризуется нарушением концентрации внимания, потерей памяти, изменением личности, эпилептическими припадками. Менингиома имеет различные локализации в головном мозге: у бугорка турецкого седла, у крыла основной кости, у орбиты, у височной доли и т.д.

Пролактинома–гормонально активная опухоль передней доли гипофиза, вырабатывающая избыточное количество гормона пролактина. Проявляется патологической секрецией молока, не связанной с родами (галактореей), нерегулярными менструациями или их отсутствием у женщин, снижением потенции и полового влечения у мужчин, при прогрессировании опухоли – головными болями, нарушением зрения и сознания. Пролактинома характеризуется очень высокими показателями уровня пролактина в гормональном анализе крови:> 200 нг/мл (или > 9, 1 нмоль/л) свидетельствует в пользу пролактиномы (норма пролактина для женщин – < 20 нг/мл, для мужчин – <15 нг/мл).

Аневризма сосудов головного мозга (иначе называемая внутричерепной аневризмой) является небольшим образованием на мозговом кровеносном сосуде, которое быстро увеличивается в размерах и наполняется кровью. Выпуклый участок аневризмы может оказывать давление на нерв или на окружающие ткани мозга, однако особую опасность представляет разрыв аневризмы, в результате которого кровь попадает в окружающие ткани мозга (это называется кровоизлиянием). Разрыв аневризмы приводит к кровоизлиянию в мозг, вызывая серьезные осложнения, в том числе: геморрагический инсульт, повреждение нервной системы или смерть. После первого разрыва, аневризма может лопнуть еще раз с повторным кровоизлиянием в мозг, также могут развиться новые аневризмы. Симптомами аневризмы

сосудов головного мозга являются: боли в области глаз, онемение, слабость или паралич одной стороны лица, расширенные зрачки и замутненное зрение.

Лечение

Тенденция к супраселлярному росту нефункционирующих опухолей гипофиза определяет высокую частоту зрительных (50–60%) и неврологических нарушений (35%); вследствие сдавливания опухолью окружающей здоровой ткани гипофиза формируется клиническая картина парциального или тотального гипопитуитаризма (заместительная гормональная терапия требуется в 30–60% случаев). Низкая эффективность медикаментозного (агонисты дофамина, аналоги соматостатина) и лучевого лечения выраженного компрессионного синдрома у больных с НАГ предопределяет на первом этапе выбор нейрохирургических методов лечения. Дистанционная лучевая терапия (гамма-терапия) показана во всех случаях, когда опухоль удалена нерадикально.

С другой стороны, при анализе отдаленных результатов хирургического лечения больных с НАГ было установлено, что нуль-клеточные аденомы рецидивируют в 58%, онкоцитомы – в 46%, неактивные аденомы – в 44% случаев. Следовательно, больным с НАГ при выявлении нуль-клеточных аденом можно рекомендовать проведение послеоперационной лучевой терапии. Методы лучевой терапии (гамма-терапия, облучение протонным пучком) могут использоваться самостоятельно у больных с НАГ в тех случаях, когда нет существенных зрительных и неврологических нарушений при наличии противопоказаний к хирургическому лечению.

Вопрос о лечении больных с НАГ без симптомов сдавления хиазмы также решается неоднозначно. Учитывая достаточно медленный рост НАГ и отсутствие значительной прогрессии заболевания, в случае пациентов старше среднего возраста с эндоселлярными аденомами без зрительных и неврологических нарушений рекомендуется проводить динамическое наблюдение, тогда как у лиц молодого возраста, имеющих большой риск опухолевой прогрессии, должен быть выбран более радикальный способ лечения.

Таким образом, нейрохирургическое лечение можно рассматривать как метод выбора у большинства больных с НАГ, особенно при зрительных и неврологических нарушениях. Проведение послеоперационной лучевой терапии способствует как уменьшению частоты рецидивов, так и продлению срока клинической ремиссии.

Основными задачами хирургического лечения больных с НАГ являются удаление опухоли, контроль опухолевого распространения и коррекция эндокринных дефектов, если они имеются.

1. В настоящее время хирургическое лечение является одним из самых распространенных методов лечения. У больных с НАГ старше среднего возраста с эндоселлярными опухолями и без неврологических и зрительных проблем, динамическое наблюдение является единственным назначением, в то же время более радикальный способ должен быть выбран у больных молодого возраста, имеющих больший риск опухолевого роста.

1) транскраниальный способ используется при очень больших экстраселлярно растущих опухолях.

2) в последнии годы значительным преимуществом пользуется транссфеноидальный способ, применение которого значительно снижает уровень летальности.

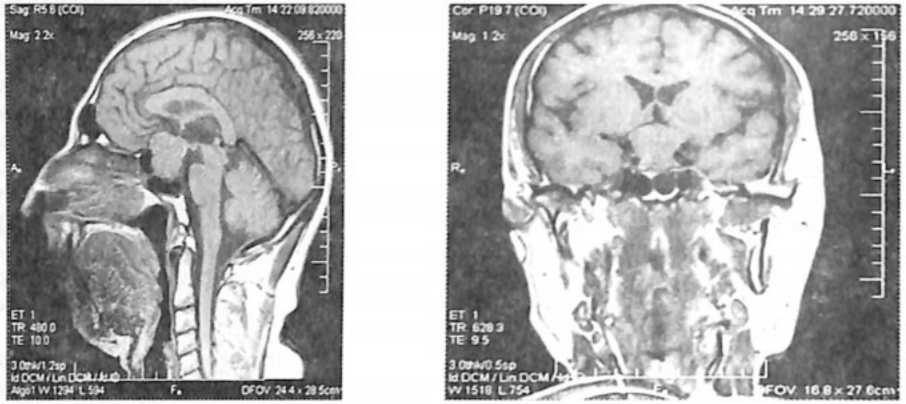


Рис. 4.8.1. Макроаденома гипофиза (до оперативного лечения)

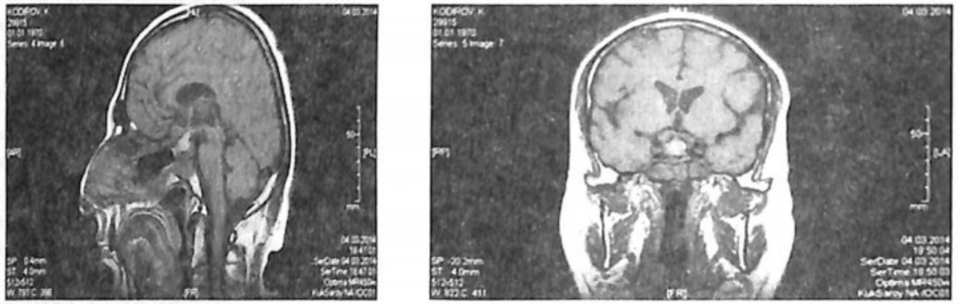


Рис. 4.8.2. МРТ-снимок после трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза.

К сожалению, в противовес гиперсекретирующим аденомам, НАГ не имеют гормональных критериев оценки эффекта операции, объективны только клинические (регрессия неврологических и зрительных симптомов) и радиологические (отсутствие опухолевой массы по КТ или МРТ) критерии эффективности лечения. После хирургического лечения нормализация или улучшение зрительных функций наблюдается у 80% больных.

Необходимо постоянно динамичное наблюдение эндокринологом больных с НАГ после операции, поскольку высок процент развития гипопитуитаризма у больных с «неактивной» аденомой. Контролировать нужно не только гонадотропную, тиреотропную и кортикотропную функции гипофиза, но и пролактотрофную функцию, поскольку, несмотря на массивную заместительную терапию, в том числе и половыми гормонами, при незначительно повышенной концентрации ПРЛ в сыворотке крови не происходит восстановления половых функций у мужчин, и только при присоединении к основной заместительной терапии небольших доз агонистов допамина эта функция нормализуется у большинства больных.

2. В тех случаях, когда опухоль полностью удалить не удалось, показана лучевая терапия. Постоперационная радиотерапия способна уменьшить частоту рецидива или отдалить период появления признаков опухолевого роста.

Лучевая терапия

Используется также как самостоятельный метод (гамма-терапия или облучение протонным пучком) преимущественно у больных с НАГ без значительных неврологических или зрительных нарушений, а также в тех случаях, когда хирургическое лечение противопоказано. Как и при других типах гипофизарных аденом, эффективность радиотерапии низкая, и для регрессии опухолевого роста требуется несколько лет.

После сочетанного лечения отмечается прогрессивное снижение гипофизарной функции в последующем периоде.

3. В противоположность гиперсекретирующим аденомам при НАГ нет еще хорошо действующей медикаментозной терапии. Вследствие того, что большинство НАГ продуцируют ЛГ, ФСГ или α-СЕ, лечение основывается на возможности ингибировать секрецию этих гормонов. Тот факт, что допаминовые агонисты подавляют секрецию гонадотропинов и α-СЕ в культуре ткани, лежит в основе применения достинекса, бромкриптина, парлодела для лечения больных с НАГ. Но только менее чем у 20% больных наблюдается слабое влияние консервативной терапии на массу опухоли. Поэтому это лечение может быть использовано как метод, альтернативный хирургическому, только у небольшого количества больных, которым не показано или противопоказано хирургическое лечение, и, как правило, для уменьшения массы опухоли применяются высокие дозировки препарата.

В целом уменьшение аденоматозной ткани отмечено менее чем у 20% больных, которым проводилась медикаментозная терапия; однако назначение вышеназванных ингибирующих средств может быть использовано в предотвращении дальнейшего опухолевого роста у больных, которые подверглись хирургическому лечению.

4. Другой важной целью в лечении НАГ является коррекция гормонального дефицита, если он имеется. Лечение больных с гипопитуитаризмом главным образом состоит в постоянной заместительной терапии гормонами периферических желез. Гормональная терапия требуется около 60% больных с НАГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вакс В.В. Неактивные аденомы гипофиза // Нейроэндокринология: Клинические очерки; Под ред. проф. Е.И. Маровой. – Ярославль: ДИА-пресс, 1999. – С. 276–307.
2. Грачева И.А., Юшков П.В., Марова Е.И. Клинико-морфологические характеристики гормонально-активных аденом гипофиза // Пробл. эндокринол. – 2002. – Т. 48, №5. – С. 50–55.
3. Дедов Н.Е., Вакс В.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза опухолей гипофиза // Актуальные проблемы нейроэндокринологии: Тез. докл 3-й Всерос. науч.-практ. конф. – М., 2003. – С. 3–5.
4. Кадашев Б.А. Новообразования гипоталамо-диэнцефальной области: нейроэндокринологические аспекты // Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности: Материалы конф. – М., 2001. – С. 22–25.
5. Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение; Под ред. проф. Б.А. Кадашева. – Москва – Тверь: Триада-Х, 2007. – 368 с.
6. Халимова З.Ю. Аденомы гипофиза. Новые подходы к диагностике и лечению. Автореферат на соискание уч. степени д.м.н. по шифру 14.00.03 – эндокринология, Ташкент. 2000 – С.37.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

7. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. и авт. «Современные аспекты патогенеза, клиники, диагностики и прогнозирования неактивных аденом гипофиза (НАГ)» «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. – 2012. – №6. – С.126–132.
8. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Хамедова Ф.С. «Влияние различных доз каберголина в динамике длительного лечения на уровень гипофизарных гормонов и растворимых в сыворотке крови маркеров апоптоза у больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ)» г.Ташкент. «Журнал теоретической и клинической медицины». – 2012. – №6. – С..147–152.
9. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. и авт. «Изучение особенностей семейного наследования неактивных аденом гипофиза в Республике Узбекистан» Украина. «Международный эндокринологический журнал». 2013 – №1 (49). – С.33–41.
10. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., и авт. «Современные направления в патогенезе, диагностике и прогнозировании неактивных аденом гипофиза». Украина. «Международный эндокринологический журнал». 2013 – №3 (51). – С. 58–64.
11. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. и авт. «Особенности клинического течения и диагностика больных с семейным анамнезом неактивных аденом гипофиза (НАГ)». Украина. «Международный эндокринологический журнал». 2013 – №4 (53). – С.28–36.
12. Халимова З.Ю., Хамедова Ф.С., Холова Д.Ш. «Возможная патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. 2013 – Спец. выпуск. – С.98–103.
13. Халимова З.Ю., Хамедова Ф.С., Холова Д.Ш. «Частота и характер семейной агрегации у пробандов с неотягощенным и отягощенным наследованием неактивной аденомы гипофиза (НАГ)» «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. 2013 – Спец. выпуск. – С. 106 –111.
14. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Хамедова Ф.С. «Современные принципы фармакотерапии больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ)» Журнал «Неврология», г.Ташкент. 2013 – №4. – С. 58–64.
15. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. «Влияние активности функции NO–системы на развитие дисфункции эндотелия у больных с риском развития НАГ». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент, 2014 г. – Спец. Выпуск. – С. 210–217.
16. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. «Генетические аспекты развития неактивных аденом гипофиза (НАГ) у больных с наследственно-отягощенным анамнезом». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент, 2014 г.- Спец. выпуск. С. 197–200.
17. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. «Возможности медикаментозной терапии при лечении неактивных аденом гипофиза (НАГ)». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент, 2014 г.- Спец. выпуск. С.201–204.
18. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Алиева Д.А., Сафарова Ш.М., Каримова М.М., Алимухамедова Г.А. «Неактивные аденомы гипофиза (НАГ): вопросы патогенеза, диагностики и прогнозирования». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент, 2014 г. – Спец. выпуск, С.189–192.
19. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. и авт. «Влияние ростовых факторов на развитие неактивных аденом гипофиза (НАГ)». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент, 2014 г. – Спец. выпуск, С. 193–196.
20. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. Методическое пособие «Алгоритм диагностики и лечения семейных форм неактивной аденомы гипофиза (НАГ)» декабрь, 2014 г.
21. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. «Первичные симптомы неактивной аденомы гипофиза (НАГ) у больных на момент установления диагноза» г.Ташкент. Журнал «Неврология» 2015 г., №1 (61). – С. 24–26.
22. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш. «Оценка нейроэндокринного статуса больных НАГ до- и послеоперационном периоде» г.Ташкент. Журнал «Неврология» 2015 г., №2 (62). – С. 139–141.
23. Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Алимухамедова Г.А. «Ошибки при диагностике больных с неактивной аденомой гипофиза (НАГ)» г.Ташкент. Журнал «Неврология» 2015 г., №4 (64). – С. 139–141.

24. Черебилло В.Ю. Транссфеноидальная эндоскопическая хирургия в комплексном лечении аденом гипофиза // Междунар. эндокринол. журн. 2008. – Т.17, №5. – С. 32–39.
25. Aron D. C., Howlett T. A. Pituitary incidentalomas //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2000. – Т. 29. – №. 1. – С. 205–221.
26. Asa S., Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas // Endocrinol. Rev. – 1999. – Т. 19. – С. 798–827.
27. Asa S.L. The pathology of pituitary tumors // Endocrinol. Metab. Clin. North Amer. – 1999. – Т. 28, 1. – С. 13043.
28. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. Endocrinol-related cancer // Neuroendocrinol. Metab. – 2004. – Т. 11. – С. 1–18.
29. Chanson P., Young J. Pituitary incidentalomas // Endocrinologist. – 2003. – Т. 13. – Р. 124 – 135.
30. Daly A. F. et al. The epidemiology and management of pituitary incidentalomas //Hormone Research in Paediatrics. – 2007. – Т. 68. – №. Suppl. 5. – С. 195–198.
31. De Rosa M., Ciccarelli A., Zarrill S.I et al. The treatment with cabergoline for 24 months normalizes the quality of seminal fluid in hyperprolactnemie males// Clin. Endocrinol. (Oxf.). –2006. –Т. 64. – С. 307–313.
32. Dekkers O. M., Pereira A. M., Romijn J. A. Treatment and follow-up of clinically nonfunctioning pituitary macroadenomas //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 10. – С. 3717–3726.
33. Molitch M. E. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 2008. – Т. 37. – №. 1. – С. 151–171.
34. Fernández-Balsells M. M. et al. Natural history of nonfunctioning pituitary adenomas and incidentalomas: a systematic review and metaanalysis //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 4. – С. 905–912.
35. Freda P. U. et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 4. – С. 894–904.
36. Arita K. et al. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination //Journal of neurosurgery. – 2006. – Т. 104. – №. 6. – С. 884–891.
37. Freda P. U. et al. Pituitary incidentaloma: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 4. – С. 894–904.

4.9. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Определение

Гипопитуитаризм (синонимгипоталамо-гипофизарная недостаточность, гипофизарная кахексия, пангипопитуитаризм) – патологическое состояние, развивающееся в результате поражения гипофиза и ядер гипоталамуса; сопровождается снижением продукции гипоталамических нейрогормонов, тропных гормонов гипофиза и пролактина.

Гипопитуитаризм – это недостаточность секреции только одного из гормонов гипофиза. Пангипопитуитаризм – это нарушение секреции всех гормонов гипофиза.

Эпидемиология. По данным некоторых авторов, частота гипопитуитаризма достигает от 12 до 42 новых случаев на 1 000 000 населения каждый год и отмечается повышение распространенности (300–455 случаев на 1 000 000)

Этиология

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (ГГН)может быть результатом инфекционного процесса (нейроинфекции, туберкулеза, малярии, сифилиса, гриппа, тифов, дизентерии), токсического поражения, черепно-мозговой травмы,

опухолевого или аутоиммунного процессов (например, при диффузных заболеваниях соединительной ткани), сосудистой патологии, а также гипофизэктомии, в т.ч. радиохирургической, и различных заболеваний, сопровождающихся некрозом гипофиза, иногда развивается при микозах (аспергиллезе и др.), гемохроматозе, саркоидозе, протекающих с поражением гипофиза.

У женщин одной из наиболее частых причин недостаточности тропных гормонов гипофиза являются осложненные роды или аборты (синдром Шихана). Тяжелая нефропатия на последних месяцах беременности, эклампсия, массивная (700 – 1000 мл) кровопотеря в родах, коллапсы, тромбоэмболии, септические состояния ведут к нарушению циркуляции крови в гипофизе, ангиоспазмам, гипоксии и некрозу гипофиза. Синдром Шихана развивается чаще у женщин 20 – 40 лет, но известны случаи развития этой патологии у девочек и женщин пожилого возраста. Даже протекающие без осложнений повторные беременности и роды, являясь факторами функционального напряжения гипофиза, могут способствовать развитию гипопитуитаризма. Причин возникновения ГГН у некоторых больных обнаружить не удается; в этих случаях говорят о так называемом идиопатическом гипопитуитаризме.

Патогенез

В результате уменьшения или полного прекращения продукции тропных гормонов гипофиза и пролактина развивается вторичная гипофункция надпочечников (гипокортицизм), щитовидной железы и половых желез. В редких случаях при вовлечении в патологический процесс задней доли гипофиза или его ножки возможно снижение синтеза антидиуретического гормона (вазопрессина) с развитием клинической картины несахарного диабета. Очень редко, в частности при так называемом синдроме пустого турецкого седла, может быть избирательно снижена продукция одного какого-либо тропного гормона. Подавление образования соматотропного гормона (СТГ, гормона роста), обладающего универсальным влиянием на анаболические процессы и синтез белка, ведет к прогрессирующей атрофии мышц и внутренних органов (спланхномикрии). Уменьшение синтеза тиреотропного гормона (ТТГ) при ГГН вызывает развитие гипотиреоза.

Наступающая при поражении передней доли гипофиза тяжелейшая кахексия в сочетании со стремительно развивающейся «старческой» инволюцией органов и тканей получила название гипофизарной кахексии, или синдрома Симмондса. Вовлечение в патологический процесс ядер гипоталамуса определяет быстроту развития и выраженность кахексии. Однако при гипопитуитаризме, который вызывается частичным или полным выпадением функции передней доли гипофиза, кахексия развивается не всегда.

Подавление образования пролактина приводит к агалактии (отсутствию грудного молока в послеродовом периоде). Однако при угнетении синтеза пролактинингибирующего фактора на фоне пангипопитуитаризма с вовлечением в патологический процесс ядер гипоталамуса в крови может отмечаться высокая концентрация пролактина. Гиперпролактинемия и гипопитуитаризм наблюдаются при пролактиномах.

Клиника

Клиническая картина ГГН очень вариабельна и слагается из специфических симптомов гормональной недостаточности и нейровегетативных проявлений. Гипоталамический компонент в клинической симптоматике ГГН проявляется нарушением терморегуляции (чаще гипотермия, иногда субфебрилитет), вегетативными кризами (гипогликемией, ознобом), тетаническим синдромом, несахарным диабетом (полиурией). При синдроме Симмондса доминирует неуклонно прогрессирующее снижение массы тела (в среднем по 2 – 6 кгв месяц, при тяжелом течении – 25 – 30 *кг* в месяц), неадекватное количеству потребляемой пищи, хотя у таких больных и отмечается анорексия. Изредка при синдроме Симмондса наблюдают не анорексию, а булимию («волчий аппетит»). Кахексия при синдроме Симмондса объясняется нарушением регуляции жирового обмена в сторону повышения липолиза и снижением количества СТГ в организме. Истощение почти всегда бывает равномерным, отеки, как правило, отсутствуют. Характерны сухость, сморщивание и шелушение кожи в сочетании с бледно-желтушной, восковой ее окраской. Иногда на лице и в естественных складках кожи появляются участки грязно-землистой пигментации. Нередко наблюдается акроцианоз. Волосы становятся ломкими, выпадают, отмечается их раннее поседение. В костях интенсивно протекают атрофические процессы с декальцинацией и остеопорозом. Атрофируется нижняя челюсть, разрушаются и выпадают зубы. Быстро нарастают явления маразма, «старческой» инволюции органов и тканей. Развиваются резкая общая слабость, депрессия, адинамия вплоть до полной обездвиженности, артериальная гипотензия, гипотермия. Больные жалуются на головокружения и частые обморочные состояния. Характерны ортостатические коллапсы и коматозные состояния. У больных синдромом Шихана обычно не бывает большой потери массы тела, поскольку наблюдается задержка жидкости.

Часто появлению других симптомов ГГН предшествуют расстройства половой сферы. Утрачивается половое влечение, снижается потенция. Волосы на лобке и в подмышечных впадинах выпадают, наружные половые органы постепенно атрофируются. У женщин рано и быстро прекращаются менструации, молочные железы уменьшаются в объеме, ареолы сосков депигментируются. При синдроме Шихана лактация отсутствует, а менструации не возобновляются. У мужчин исчезают вторичные половые признаки, развивается олиго- или азооспермия. Характерная для этой патологии алопеция может быть тотальной: волосы выпадают не только на голове, но и на бровях, редеют или полностью исчезают ресницы. Лицо больного одутловато, язык утолщен, на его боковых поверхностях видны вмятины от зубов, голос сиплый и низкий в результате отека голосовых складок, отмечается дизартрия.

Течение ГГН во многом зависит от функционального состояния надпочечников: гипокортицизм усугубляет общую слабость, адинамию, артериальную гипотензию, способствует углублению гипогликемии (концентрация глюкозы в крови может снижаться до 1 – 2 *ммоль/л*) и относительного гиперинсулинизма. Гипокортицизмом объясняют также тошноту и рвоту после приема пищи или вне его, боль в животе (кишечная колика, атонию желудочно-кишечного тракта, уменьшение секреции пищеварительных желез, атрофические процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, диспепсию. ГГН, вызванная опухолью гипофиза или гипоталамуса, сочетается с симптомами внутричерепной гипертензии.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Развитие коматозных состояний в терминальных стадиях гипофизарной кахексии или тяжелого пангипопитуитаризма определяется прогрессирующим гипокортицизмом и гипотиреозом. Кома развивается, как правило, постепенно, с переходом адинамии в ступор, характерны появление судорог, крайне низкая температура тела, гипогликемия, гипонатриемия.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (осложненные роды и др.), симптомов гипокортицизма, гипофункции щитовидной и половых желез и данных клинико-диагностических исследований. Обнаруживаются гипо- или нормохромная анемия, особенно при выраженном гипотиреозе, иногда – лейкопения с эозинофилией и лимфоцитозом. Характерна олигурия, при которой моча имеет высокую относительную плотность. При сочетании ГГН с несахарным диабетом отмечается, полиурия, при этом моча отличается низкой относительной плотностью. Концентрация глюкозы в крови значительно снижена, гликемическая кривая уплощена, что свидетельствует о гиперинсулинизме. Концентрация тропных гормонов в крови ниже нормы, как и концентрация кортикостероидов в крови и моче. Введение АКТГ больным с ГГН вызывает повышение содержания кортикостероидов в крови и моче (в отличие от больных с аддисоновой болезнью, или первичным гипокортицизмом). Однако при длительно текущей ГГН реакция надпочечников на введение АКТГ становится менее выраженной. Повышение накопления ^{131}I в щитовидной железе больных с ГГН и увеличение концентрации тиреоидных гормонов в крови после введения ТТГ свидетельствуют о вторичном характере развивающегося гипотиреоза.

Дифференциальная диагностика

ГГН дифференцируют от ряда патологических состояний, приводящих к резкому исхуданию: злокачественных опухолей, туберкулеза, энтероколитов, спру, синдрома мальабсорбции, порфирий и др. Выраженность анемии иногда делает необходимой дифференциацию ГГН от болезней крови, а тяжелые гипогликемические состояния – от инсулом. Низкая концентрация ТТГ в крови и повышение функциональной активности щитовидной железы в ответ на введение препарата ТТГ свидетельствуют об отсутствии первичного гипотиреоза. Дифференциальный диагноз затруднен в тех случаях, когда первичный гипотиреоз осложняется нарушениями половой сферы и при периферической полигландулярной недостаточности (синдром Шмидта – Фальты), включающей первичное аутоиммунное поражение надпочечников, щитовидной железы и нередко – половых желез.

В клинической практике актуальна дифференциация гипофизарной кахексии и нервно-психической анорексии. В этом случае решающим фактором при постановке диагноза являются анамнестические данные, а также сохранение у больных с нервно-психической анорексией физической, интеллектуальной и творческой активности при крайней степени истощения, сохранность вторичных половых признаков в сочетании с глубокой атрофией половых органов.

На рис.4.9.1 приведен алгоритм диагностики гипопитуитаризма.

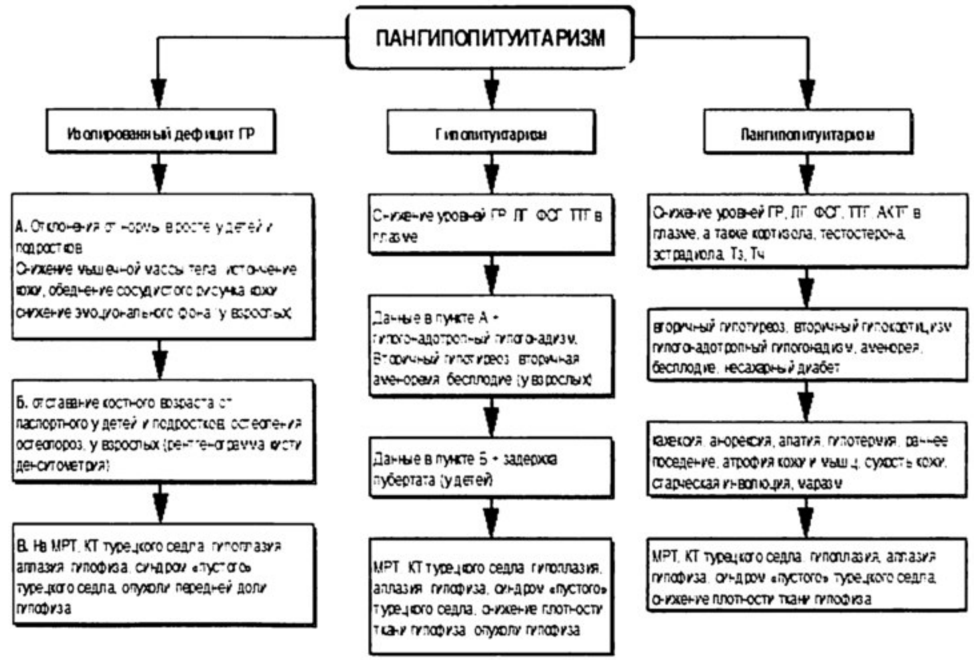


Рис. 4.9.1. Алгоритм диагностики гипопитуитаризма

Лечение

Лечение ГГН направлено на возмещение недостающих тропных гормонов гипофиза, а там, где это возможно – на устранение причины заболевания. В клинической практике используют, как правило, препараты гормонов периферических желез внутренней секреции и в гораздо меньшей степени – препараты тропных гормонов. Заместительную гормонотерапию обычно начинают с препаратов кортикостероидов, затем половых гормонов и в последнюю очередь – тиреоидных гормонов. Для устранения гипокортицизма в тяжелых случаях лечение начинают с парентерально вводимых препаратов. Назначают глюкокортикоиды: гидрокортизон 50 – 200 мгежедневно, при уменьшении выраженности симптомов гипокортицизма переходят на преднизолон (преднизолона гемисукцинат 15 – 5 мг) или кортизон (кортизона ацетат 75 – 25 мг) ежедневно. На фоне заместительной терапии кортикостероидами проводят терапию АКТГ (кортикотропином) короткого или, предпочтительнее, пролонгированного действия. Лечение начинают с малых доз – 7 – 10 ЕД в день, постепенно увеличивая дозу до 20 ЕД. На курс назначается 400 – 600 – 1000 ЕД, курсы повторяют через 6 – 12 мес. Большей эффективностью и лучшей переносимостью отличается синтетический аналог АКТГ пролонгированного действия синактен-депо для парентерального введения: 1 – 2 раза в нед. вводят 1 мл(100 ЕД) препарата.

Функциональная недостаточность половых желез у женщин с ГГН компенсируется с помощью эстрогенов и прогестинов, у мужчин – препаратов андрогенного действия. Помимо специфического воздействия на половую сферу, половые

гормоны проявляют положительный трофический и анаболичсский эффект. Если желательна беременность, лечение половыми гормонами сочетают с введением гонадотропинов. С помощью заместительной гормонотерапии у женщин искусственно создается менструальный цикл. В течение 15 – 20 дней вводят эстрогены, например, этинилэстрадиол (микрофоллин) по 0, 05 мгв день, а затем в последующие 6 дней – прогестины (прегнин по 10 мг3 раза в день или прогестерон 1% раствор по 1 млежедневно; норколут по 1 таблетке в день). При синдроме Шихана с большой давностью заболевания используют синтетические комбинированные прогестин-эстрогенные препараты (нhistorical)

У мужчин заместительная гормонотерапия включает назначение тестостерона пропионата по 25 мг 2 – 3 раза в нед. внутримышечно или препараты пролонгированного действия: 10% раствор тестената по 1 мл внутримышечно каждые 10 – 15 дней, тетрастерон (сустанон–250) по 1 мл внутримышечно 1 раз в 3 – 4 нед. У больных молодого возраста заместительную терапию андрогенами чередуют с введением хорионического гонадотропина по 500 – 1500 ЕД 2 – 3 раза в нед.

Недостаточность щитовидной железы устраняется тиреоидными гормонами, назначаемыми на фоне терапии кортикостероидами, т.к. усиление обменных процессов под влиянием гормонов щитовидной железы усугубляет гипокортицизм. Предпочтение следует отдавать L-тироксину, начальная доза 0, 025 мг утром натощак. Целенаправленная гормонотерапия циклами или непрерывно проводится в течение всей жизни. В комплексном лечении больных ГГН используют также препараты витаминов, анаболических гормонов, а также высококалорийную, богатую белком диету.

Лечение назначают в специализированном стационаре. Врач поликлиники обязан следить за правильностью проведения заместительной терапии, при возникновении интеркуррентных заболеваний обеспечивать их энергичное лечение при обязательном увеличении дозы вводимых гормонов.

Лечение коматозного состояния, развивающегося при тяжелом пангипопитуитаризме, проводится большими дозами кортикостероидных препаратов, одновременно назначают капельное внутривенное введение 5% раствора глюкозы (500 – 1500 млв сутки).

Тяжесть ГГН н. и ее исход в значительной мере определяются степенью поражения гипоталамо-гипофизарной системы и снижения функции коры надпочечников. У больных с кахексией и преобладанием симптомов гипокортицизма наблюдается быстрое прогрессирование всех проявлений болезни, приводящее в короткий срок к летальному исходу. При синдроме Шихана ГГН развивается исподволь, оставаясь иногда недиагностируемой в течение многих лет. Заместительная гормонотерапия позволяет поддерживать таких больных долгое время, однако трудоспособность их, как правило, снижена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилов С.И., Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю./ Дефицит гормона роста у взрослых до и после лечения различных аденом гипофиза. Вопросы диагностики и ведения больных//Методич. Пособие, г. Ташкент, 2010 г, 30 с.
2. Кирилюк М.Л. Аденомы гипофиза // 100 лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. – Х., 2009. – С. 816–830.
3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. – М.: Адамантъ, 2002.

4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006.
5. Сергієнко О.О. Основи захворювань гіпоталамо-гіпофізарно↓ системи. – Львів: Атлас. – 2002. – 116 с.
6. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю., Алиева Д.А/ Функциональное состояние гипофиз-гонады у мужчин с неактивными аденомами гипофиза и дефицитом гормона роста у взрослых»// Международный Эндокринологический Журнал, Украина, г. Донецк. – 2014. – №3. – С. 23–27
7. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю./ Клинико-диагностические аспекты дефицита гормона роста и гипопитуитаризма у больных с различными образованиями селлярной области до и после лечения»//Международный Эндокринологический Журнал, Украина, г. Донецк. – 2010. – № 5 (29). – С. 18–22
8. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю./Частота первичного и вторичного дефицита гормона роста у больных с различными образованиями селлярной области//Журн. Теоретич. Иклинич. Медицины, Ташкент спецвыпуск. – 2013. – С. 111–112
9. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. – Винница: НОВА КНИГА, 2007. – 344 с.
10. Ascoli P., Cavagnini F. Hypopituitarism //Pituitary. – 2006. – Т. 9. – №. 4. – С. 335–342.
11. Benvenga S. et al. Hypopituitarism secondary to head trauma //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Т. 85. – №. 4. – С. 1353–1361.
12. Dwarfism: Medical and Psychosocial Aspects of Profound Short Stature. Betti M, Aelson. 2005. – С. 368.
13. Endocrinology and metabolism /Ed. by Pinchera. – London: McGraw Hill Int., 2001. – С. 811.
14. Ghigo E. et al. Consensus guidelines on screening for hypopituitarism following traumatic brain injury //Brain Injury. – 2005. – Т. 19. – №. 9. – С. 711–724.
15. Handbook of Physiology. Section 7: Endocrine system. Volume III: Endocrine regulation of Water and electrolyte balance. / Ed. by J.C. S. Fray. – Oxford University press, 2000.–750 с.
16. Kelly D. F. et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report //Journal of neurosurgery. – 2000. – Т. 93. – №. 5. – С. 743–752.
17. Wüster C. et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density //Journal of Bone and Mineral Research. – 2001. – Т. 16. – №. 2. – С. 398–405.
18. Schneider H. J. et al. Hypopituitarism //The Lancet. – 2007. – Т. 369. – №. 9571. – С. 1461–1470.
19. Textbook of endocrine physiology / Ed. by J.E. Griffin, S.R. Ojeda. – 4-th ed. -Oxford University press, 2000. – 490 с.
20. Tomlinson J. W. et al. Association between premature mortality and hypopituitarism //The Lancet. – 2001. – Т. 357. – №. 9254. – С. 425–431.
21. Nomikos P. et al. Impact of primary surgery on pituitary function in patients with non-functioning pituitary adenomas–a study on 721 patients //Acta neurochirurgica. – 2004. – Т. 146. – №. 1. – С. 27–35.
22. Wüster C. et al. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density //Journal of Bone and Mineral Research. – 2001. – Т. 16. – №. 2. – С. 398–405.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

4.10. ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА У ВЗРОСЛЫХ

Определение. Синдром дефицита гормона роста (ДГР) – хорошо выявляемое клиническое состояние у взрослых. Оно обуславливает аномалии в обмене веществ, структуре организма, физических и психосоциальных функциях, которые улучшаются после заместительной терапии ГР. Дефицит гормона роста у взрослых представляет собой комплекс симптомов нейроэндокринного и психо-эмоционального характера

Эпидемиология. По данным Е.И. Маровой, ДГР встречается примерно у 10 взрослых больных на 1 000 000 населения в год. По другим данным, дефицит гормона роста, впервые возникший во взрослом возрасте, встречается с частотой 1:10 000.

Этиология. Среди причин развития соматотропной недостаточности у взрослых могут быть оперативные вмешательства по поводу аденом гипофиза; травматическое поражение срединных структур головного мозга; лучевая терапия, синдром Шихана, ИБС, травмы черепа и др.

Ведение больных с развившимся гипопитуитаризмом, в том числе со вторичной НГР, после селективной гипофизэктомии является актуальной проблемой нейроэндокринологии. При обследовании группы пациентов, оперированных по поводу объемных образований селлярной области, в 80% случаев было подтверждено наличие соматотропной недостаточности. Длительные наблюдения за пациентами после хирургического лечения и облучения показывают, что дефицит гормонов гипофиза обычно развивается в определенной последовательности, с выпадением исходно ГР, затем – гонадотропинов.

Патогенез. Гормон роста (ГР) – это пептидный гормон. Он состоит из достаточно длинной цепочки аминокислот, включающей в себя 191 аминокислотный остаток. Еще в 1921г. физиологи в опытах на животных вызывали экспериментальный гигантизм при введении им неочищенного экстракта передней доли бычьих гипофизов. Очищенный соматотропин животного происхождения впервые был выделен в 1944г., человеческий – в 1956г. Уже тогда с помощью ГР начали лечить карликовость с неизменно хорошим результатом. Впоследствии было выявлено, что существует, по крайней мере, три формы ГР с различной молекулярной массой.

ГР, синтезируемый соматотрофами передней доли гипофиза, относится к особому семейству пептидных гормонов, в состав которого кроме ГР входят пролактин (ПРЛ) и плацентарный соматомаммотропин человека (СМЧ). Секреция ГР находится под контролем двух гипоталамических гормонов: соматостатина или соматотропин-ингибирующего фактора (СИФ), который оказывает блокирующее действие на синтез и секрецию соматотрофами ГР.

Соматотропин – рилизинг гормон (СРГ) – оказывает стимулирующее действие на соматотрофы, что проявляется увеличением продукции ГР. Как многие гормоны, ГР синтезируется в определенном импульсном режиме, пики секреции приходятся на 22.00 и 4.00 часа. Гормон роста, синтезируемый соматотрофами передней доли гипофиза, относится к особому семейству пептидных гормонов, в состав которого кроме гормона роста входят пролактин (ПРЛ) и плацентарный СМЧ.

Несмотря на существование специфических рецепторов гормона роста, его действие осуществляется посредством специфических факторов, аналогичных

по своей структуре инсулину: инсулиноподобного ростового фактора I (ИФР-I) и инсулиноподобного ростового фактора II (ИФР-II). ИФР-I, действуя через собственные рецепторы, оказывает ростовые эффекты преимущественно в постэмбриональном онтогенезе организма. Действие ИФР-II проявляется преимущественно в процессе эмбриогенеза.

Дефицит гормона роста (ДГР) – хорошо выявляемое клиническое состояние у взрослых. Оно обуславливает аномалии в обмене веществ, структуре организма, физических и психосоциальных функциях, которые улучшаются после заместительной терапии ГР.

В апреле 1997 года Общество Исследования ГР (ОИГР) созвало международную секцию, которая сформулировала Руководство Консенсуса по Диагностике и Лечению Взрослых Пациентов с ДГР, которое было широко принято по всему миру полномочными органами здравоохранения и профессиональными сообществам. ОИГР созвало вторую международную секцию 13–15 марта 2007 года в Сиднее, Австралия, для обзора и суммирования важных достижений, имевших место в течение последних 10 лет. ОИГР пригласило ведущих экспертов в этой области и имеющих к ней отношение профессиональных сообществ, все они участвовали в обновлении Консенсуса.

Показание к тестированию на ДГР должно быть расширено от гипоталамо-гипофизарных заболеваний и черепной иррадиации и включать также травматическое повреждение головного мозга. Тест может показать изолированный ДГР; однако, идиопатический изолированный ДГР, встречаемый denovo у взрослых – это казуистика. Обосновано проведение у взрослых больных инсулин-толерантного теста, комбинированное назначение ГРРГ с аргинином или гормон роста-рилизинг пептидом и глюкагоном в качестве тестов стимуляции ГР. Низкий уровень ИФР-I – достоверный диагностический показатель ДГР при гипопитуитаризме, но нормальный уровень ИФР-I не исключает ДГР. Состояние ГР должно быть переоценено в переходном возрасте для продолжения лечения до завершения соматического развития. Взаимодействие ГР с другими осями может повлиять на потребности в тиреоидных, глюкокортикоидных и половых гормонах. Ответ должен оцениваться клинически в динамике биохимических показателей, структуры организма и качества жизни. Нет фактов о том, что заместительная терапия ГР повышает риск рецидива опухолей или малигнизации denovo.

ДГР при опухолях гипофиза является первичным, в то время как ДГР после селективной аденомэктомии- вторичный.

Клиника. Низкий уровень гормона роста отражает эффекты старения, так что даже само ощущение, что вы «катитесь вниз», может быть признаком дефицита ГР. Действительно, это самая распространенная жалоба пациентов, которые обращаются за ГР-замещением. Они говорят о недостатке энергии, о том, что жизнь им кажется менее интересной, об упадке либидо и сексуальной потенции. Для оценки качества жизни взрослых больных с ДГР большинство авторов рекомендуют использование специального опросника QoL-AGHDA. (QualityofLifeAssessmentofGrowthHormoneDeficiencyAdults).

Психологические и эмоциональные симптомы, связанные с низким уровнем гормона роста, включают пониженное ощущение благополучия, низкий уровень энергии, жизненных сил и работоспособности, эмоциональную неустойчивость, в том числе перепады настроения, беспокойство и депрессию, ухудшение само-

контроля, отсутствие положительных эмоций, большее беспокойство, снижение жизнеспособности, снижение уровня энергии, ухудшение эмоциональной реакции, а также возросшую социальную изоляцию.

Важными физическими признаками являются увеличение жировой массы тела, особенно на животе (форма яблока, а не груши), уменьшение мышечной массы тела, дряблость и преждевременное старение кожи, морщины, уменьшение нежировой массы тела, уменьшение объема внеклеточной жидкости, уменьшение минеральной плотности костей, увеличение отношения объемы талии к объему бедер, снижение уровня ЛПВП, повышение уровня ЛПНП, ослабление потока ренальной плазмы.

Многочисленные исследования, результаты которых публикуются в современных медицинских изданиях, свидетельствуют о наличии серьезных нарушений в соматическом и психологическом статусе пациентов с декомпенсированной ДГР. Эти нарушения характеризуются изменением соотношения жировая/мышечная ткань в сторону снижения удельного веса последней, увеличения удельного веса жировой ткани и сопровождаются висцеральным отложением последней. При проведении денситометрии обнаруживается снижение плотности костной ткани (МПК). Scacchi at al отметили обратно пропорциональную зависимость между индексом массы тела (ИМТ) и периодом полужизни ГР, а также амплитудой секреции ГР. Процент содержания жировой ткани находился в обратной зависимости от интегрального показателя концентрации ГР, определяемого в течение 24 часов.

ДГР вызывает экспрессию адипокинов и цитокинов, что в свою очередь приводит к росту жировой ткани, тканевой гипоксии, воспалительным изменениям и к дефекту действия инсулина в целом.

Диагностика. Тяжелый ДГР определяется биохимически при соответствующей клинической картине. У пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями синдром взрослой ДГР обычно манифестирует расстройством пропорций тела, нарушением физической и психологической функции.

Пациентами, которые должны быть обследованы на предмет ДГР, являются пациенты с признаками гипоталамо-гипофизарных заболеваний, которых намереваются лечить. Это пациенты из следующих трех групп:

1) Пациенты с признаками и симптомами гипоталамо-гипофизарных заболеваний (эндокринные, структурные и/или генетические причины)

2) Пациенты, получавшие облучение черепа или лечение опухоли

3) Пациенты с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) или субарахноидальным кровоизлиянием

4) ЧМТ теперь признана причиной гипопитуитаризма. Тяжесть ЧМТ не тесно коррелирует со степенью гипофизарной дисфункции. Поскольку ось ГР может восстанавливаться после ЧМТ, обследование на ДГР должно проводиться не ранее, чем через 12 месяцев после травмы.

Обнаружено, что нормальный и недостаточный уровень ГР постоянно сменяют друг друга. Биохимический диагноз тяжелого НГР не вызывает сомнений. Частичный ДГР в настоящее время не является четко сформулированным клиническим состоянием у взрослых. Низкие концентрации ИПФР-I в плазме повышают вероятность ДГР. Неясные результаты теста должны сопровождаться клиническим обследованием и повторным тестированием.

Диагностические тесты ДГР. Ранее были использованы многие тесты со стимуляцией. В 1997 году секция ОИГР рекомендовала инсулин-толерантный тест (ИТТ) в качестве диагностического теста выбора, с комбинированным назначением аргинина и ГР-релизинг гормона (ГРРГ) в качестве наиболее многообещающей альтернативы. Можно назначить только аргинин или глюкагон, но это имеет меньшее диагностическое значение.

Тесты со стимуляцией.Основываясь на обзоре работ с тех пор, в 2007 году Общество Исследования Гормона Роста согласилось с тем, что тесты стимуляции ГРРГ+аргинином, ГРРГ+гормон роста-рилизинг пептидом (ГРРП) и глюкагоном сейчас также имеют ценность у взрослых. ИТТ оценивает единство гипоталамо-гипофизарной оси и имеет дополнительное преимущество в стимуляции адренокортикотропного гормона, тогда как комбинированные тесты оценивают максимальную секреторную способность. Тест с глюкагоном является подходящей альтернативой, когда ИТТ противопоказан или когда недоступны ГРРГ или ГРРП.

Одного теста со стимуляцией достаточно для диагностики ДГР взрослых. Тем не менее, не всем пациентам, у которых подозревается ДГР, требуется проведение теста со стимуляцией для диагностики. Вероятность ДГР у пациентов с недостаточностью трех и более гормонов гипофиза и уровнем ИФР-I ниже референтных значений составляет более 97%, поэтому таким пациентам не следует проводить тест со стимуляцией ГР.

У каждого теста есть ограничения: ИТТ противопоказан пациентам с ишемической болезнью сердца или приступами стенокардии и пожилым. Ответы на все тесты имеют индивидуальную вариабельность. Все эти тесты подходят для первых двух категорий пациентов, указанных выше. Но так как комбинированные тесты стимулируют как гипофиз, так и гипоталамус, можно упустить ДГР вследствие патологии гипоталамуса. В качестве примера приводятся исследования пациентов, получавших лечение облучением головы, у которых ИТТ показывает высочайшую чувствительность и специфичность в течение первых 5 лет после облучения.

Если пиковый уровень ГР во время теста ГРРГ+аргинином нормальный у получавших облучение, следует также провести ИТТ. У облученных пациентов, также как и у пациентов с воспалительными и инфильтративными повреждениями, ДГР может развиться через много лет после воздействия причинного фактора. Поэтому эта группа должна наблюдаться длительно с повторным тестированием по клиническим показаниям.

Критерии для диагностики ДГР варьируют в зависимости от используемого теста. Для ИТТ и теста с глюкагоном критерием диагностики ДГР является пик ответа ГР <3 мкг/л.

Следующие критерии диагностики определены для теста ГРРГ+аргинин: для лиц с индексом массы тела (ИМТ) <25кг/м^2 пик ГР <11 мкг/л; для лиц с ИМТ 25–30 кг/м^2 пик ГР <8 мкг/л; для лиц с ИМТ >30 кг/м^2 пик ГР <4 мкг/л.

Тесты с клонидином, L-DOPA и аргинином не используются у взрослых.

Тест с аргинином используется в переходном периоде, но ответ очень зависит от ИМТ; поэтому тест с аргинином должен ограниченно применяться только у подростков без ожирения.

Ограничением для многих тестов является недостаток данных касательно нормальных значений для соответствующего возраста, пола и ИМТ.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Эти тесты должны проводиться в опытных эндокринологических отделениях, где подобные тесты выполняются часто.

Биохимические маркеры действия ГР. ИФР-I – хороший скрининг-тест для определения ДГР у молодых худощавых пациентов (моложе 40 лет, ИМТ <25 кг/м²) с признаками гипопитуитаризма; тем не менее, нормальный уровень ИФР-I не исключает ДГР в любом возрасте. Уровень ИФР-I зависит от многих факторов помимо ГР. Например, при ожирении секреция ГР подавлена, тогда как уровень ИФР-I нормальный. У пациентов с недостаточным питанием уровни ИФР-I низкие. В настоящее время нет альтернативных маркеров действия ГР, лучших, чем ИФР-I.

Таким образом, имеются следующие критерии ДГР у взрослых:

1) Низкий базальный уровень ИФР–1– достоверный диагностический показатель ДГР при гипопитуитаризме, но нормальный уровень ИФР-I не исключает ДГР.Неясные результаты теста должны сопровождаться клиническим обследованием и повторным тестированием.

2) Вероятность ДГР у пациентов с недостаточностью трех и более гормонов гипофиза и уровнем ИФР-I ниже референтных значений составляет более 97%, поэтому таким пациентам не следует проводить тест со стимуляцией ГР.

На рис. 4.10.1 приведен алгоритм диагностики ДГР и гипопитуитаризма у взрослых.

Жалобы: снижение эмоциональной реакции, плохое самочувствие, плохая социальная адаптация, депрессия, снижение самооценки, постоянно подавленное настроение и др. Сумма баллов по вопроснику ДГР от 11 баллов до 25 баллов (в норме <11 баллов)

▼

Объективные данные: Увеличение жировой массы тела, снижение мышечной массы тела обеднение венозной сети кожи, истончение, дряблость морщинистость кожи, увеличение ИМТ

▼

Гормональные исследования: низкий уровень базального ГР плазмы <5нг/мл, ИПФР-1 (в норме от 115 до 307 нг/мл или от 0,6 до 14,4 г/л), наличие дефицита трех и более тропных гормонов гипофиза (ЛГ, ФСГ, ТТГ) указывает на ДГР

▼

Пробы на ДГР (кроме пожилых и б-х с ИБС) стимулированный уровень ГР плазмы (с инсулином СТГ <1,5нг/мл или 5mu/L)

▼

Дополнительные методы исследования: антропометрия (ИМТ, ОТ/ОБ), КТ/МРТ турецкого седла, денситометрия (остеопороз, остеопения), липидный спектр (ЛПНП, ЛПВП, холестерин), другие тропные и периферические гормоны (АКТГ, пролактин, эстрадиол, тестостерон, кортизол, Т3, Т4) с целью выявлениястепени гипопитуитаризма

▼

ДГР, гипо- или пангипопитуитаризм

Рис. 4.10.1. Алгоритм диагностики ДГР и гипопитуитаризма у взрослых

Лечение.

Целью заместительной терапии является коррекция метаболических, функциональных и психологических нарушений, связанных с ДГР взрослых.Все пациенты с документированным тяжелым ДГР должны получать заместительную терапию ГР, добавив новые рекомендации в вопросах дозировки, гормональных взаимодействий, эффективности, безопасности, лечения молодых взрослых после достижения максимального роста и пожилых с ДГР.

Целями лечения являются максимальная польза и минимальные побочные эффекты. Секреция ГР больше у молодых, чем у пожилых, и у женщин, чем у мужчин. На основании этого, а также большой клинический опыт, рекомендуется стартовая доза ГР для молодых мужчин и женщин 0, 2 и 0, 3 мг/сутки соответственно, а для пожилых – 0, 1 мг/сутки. Не рекомендуется определять дозу по весу тела вследствие огромной индивидуальной вариабельности всасывания, чувствительности к ГР и недостаточному количеству доказательств того, что для взрослых больных с большим весом требуется большая заместительная доза. Рекомендуется назначать ГР вечером для симуляции большей секреции ГР ночью. Повышение дозы должно быть постепенным, индивидуализированным и должно контролироваться клинически и биохимически (см. ниже). Препараты ГР длительного действия изучаются в плане длительной безопасности и эффективности. Дозы для подростков в переходном возрасте являются промежуточными дозами между педиатрическими, необходимыми в период роста, и взрослыми дозами.

Заместительная терапия половыми гормонами должна быть оптимизирована до тестирования ГР или начала заместительной терапии ГР. Исследования взаимодействия между заместительными половыми гормонами и действием ГР показали, что пероральное назначение эстрогенов нарушает действие ГР, повышая потребность в дозе ГР. У женщин с гипопитуитаризмом предпочтительно замещение эстрогенов физиологично, не пероральным путем, тогда потребность в ГР снизится. Заместительная терапия половыми гормонами после наступления нормальной менопаузы должна основываться на текущих рекомендациях для общей популяции. Любые изменения дозы оральных эстрогенов требуют пересчета дозы ГР. В отличие от эстрогенов, эти заключения не применяются к заместительной терапии андрогенами.

ГР и ИФР-I влияют на метаболизм глюкокортикоидов, регулируя активность 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа (11β-HSD1), фермента, превращающего неактивный кортизон в кортизол. Начало заместительной терапии ГР может выявить вторичную недостаточность надпочечников у некоторых пациентов вследствие снижения активности 11β-HSD1. У пациентов с центральной недостаточностью надпочечников начало терапии ГР может потребовать повышения дозы гидрокортизона. Для определения необходимости изменения дозы глюкокортикоидов требуется тщательный мониторинг симптомов пациента, таких как вес, аппетит и настроение.

У пациента с гипопитуитаризмом нет необходимости определять уровень тиротропина. Так как ГР повышает периферическую конверсию трийодтиронина в тироксин (T_4), лечения ГР может выявить предсуществующий центральный гипотиреоз, который определяется падением T_4 в сыворотке до субнормальных значений. У пациентов, получающих заместительную терапию тироксином, добавление ГР может вызвать необходимость в повышении дозы тиреоидных гормонов.

Тщательное клиническое обследование должно включать в себя регистрацию веса, роста и ИМТ до начала заместительной терапии. Для наблюдения за ответом на терапию ГР необходимо использовать объективные параметры, такие как пропорции тела. Они могут быть измерены простой антропометрией, как например измерение объема талии. Оценка пропорций тела антропометрическими измерениями должна проводиться как минимум 1 раз в год.

По возможности для количественной оценки изменений в пропорциях тела должна проводиться двойная рентген-абсорбциометрия (DEXA). Она дает точные измерения мышечной и жировой массы. Также на основании DEXA можно оценить плотность костей, важный параметр, который улучшается при заместительной терапии ГР. В течение первого года заместительной терапии ГР минеральная плотность костей может падать вследствие повышенного костного ремоделирования. Поэтому рекомендуется проводить DEXA до начала лечения и в последствии каждые 2 года. Если цели лечения в плане плотности костей не достигнуты, необходимо пересмотреть дозу ГР и добавить другие препараты.

Уровень ИПФР-I сыворотки – индикатор действия ГР на печень, это наиболее показательный сывороточный маркер для титрования дозы ГР у взрослых. Его необходимо определять как минимум 1 раз в год. При коррекции дозы ГР определение ИФР-I должно проводиться не ранее, чем через 6 недель после изменения дозы. Уровни ИФР-I необходимо держать ниже верхних границ возрастых и половых норм, это имеет отношение и к пациентам с доказанной ДГР с нормальными уровнями ИФР-I до начала лечения.

Необходимо ежегодно определять маркеры сердечно-сосудистого риска у всех пациентов (артериальное давление, общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)). Целями сердечно-сосудистого лечения у взрослых пациентов с ДГР должны быть такими же, как и у общей популяции с поддержанием всех показателей в пределах возрастных и половых норм. Ежегодно необходимо определять гликемию натощак в связи с преобладанием ожирения у этих пациентов.

Качество жизни у пациентов с НГР нарушено. Неоценимое значение в мониторинге ответа на лечение имеет тщательный анамнез с обращением внимания на уровень энергии, удовлетворения партнера, дни, когда больной ощущает недомогание и энергичность.

Целью лечения у детей после прекращения линейного роста является достижение полного соматического развития, включая нарастание максимальной костной и мышечной массы. Терапия ГР должна продолжаться у всех молодых взрослых с продолжающейся ДГР после достижения окончательного роста. Необходимо тщательно наблюдать за подростками с ДГР, отказывающимися от терапии.

Возрастное снижение ГР и ИФР-I не предусматривает замещения ГР; однако пациентов с доказанной ДГР необходимо лечить. У пожилых пациентов с ДГР лечение может быть достигнуто более низкими дозами, соответствующими физиологическому снижению секреции ГР. Пожилые более чувствительны к ГР и предрасположены к побочным эффектам; поэтому дозировка должна подбираться аккуратно.

Повышение знаний о физиологии ГР привели к назначению таких дозировок, которые постепенно снизили частоту побочных эффектов, и в настоящее время при соблюдении всех стандартов помощи терапия ГР считается безопасной. Заместительная терапия ГР не связана с повышенным риском сахарного диабета как 1, так и 2 типов. Тем не менее, она повышает инсулинорезистентность и время от времени может вести к ухудшению толерантности к глюкозе. Таким образом, лицам, предрасположенным к сахарному диабету 2 типа, у которых имеется положительный семейный анамнез, ожирение или лицам пожилого возраста необходим тщательный мониторинг. При диагностике сахарного диабета 2 типа, пациентов следует вести так же, как и других с этим заболеванием, а заместительная терапия ГР должна быть продолжена.

До начала заместительной терапии ГР необходимо сделать снимок гипофиза. Пациенты с резидуальными опухолями должны находиться под регулярным наблюдением; заместительная терапия ГР не предполагает усиления наблюдения.

Терапия ГР детей, перенесших лечение злокачественной опухоли несколько повышает относительный риск вторичной неоплазмы, но нет обоснованных данных касательно взрослых пациентов. Терапия ГР запрещена у всех пациентов с активной злокачественной опухолью до достижения контроля над опухолевым процессом. Так как заместительная терапия ГР не была связана с повышенным риском раковых заболеваний, необходимо применять текущие рекомендации по предотвращению раковых опухолей и раннему их выявлению в общей популяции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витебская А.В. Антропометрические, гормональные, рентгенологические и молекулярно-генетические проявления идиопатической низкорослости. Автореф. дисс.... канд. мед. наук. – М., 2003. – 20 с
2. Волеводз, Н. Н. Гормон роста и сердечно-сосудистая система / Н. Н. Волеводз // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 37–47.
3. Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность, 1998г., г. Москва, 250 стр.
4. Дедов, И. Первый отечественный опыт применения человеческого гормона роста у взрослых пациентов с соматотропной недостаточностью / И. Дедов, О. Безлепкина, Е. Коледова // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 30–34.
5. Дозирование гормона роста по уровню инсулиноподобного ростового фактора–1 у детей: рандомизированное контролируемое исследование / P. Cohen [et al.] от имени Американской исследовательской группы по препарату «Нордитропин» // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 2. – С.27–34.
6. Духарева, О. В. Дефицит гормона роста: возможности терапии / О. В Духарева, М. Б. Анциферов // Фарматека. – 2007. – № 11. – С. 16–19.
7. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы. Материалы Российской научной научно-практической конференции / И. И. Дедов. – М., 2001. – С. 10
8. Исмаилов С.И., Урмановой Ю.М., Шакировой М.Ю/ «Оценка и лечение дефицита гормона роста у взрослых//. Клиническое практическое руководство Эндокринного Общества» – перевод с англ.. -г. Ташкент -–2008 г. –27 стр. (Growth Hormone Guideline Task Force: Mark E. Molitch, David R. Clemmons. first published in The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Т. 91. – С. 1621–1634).
9. Исмаилов С. И. и др. Нейроэндокринные и сердечно-сосудистые факторы риска у взрослых с гипофизарной недостаточностью гормона роста (Обзор литературы) //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 5 (53).
10. Марова Е.И../Нейроэндокринология. Клинические очерки.// г. Москва. 1999 г. – стр. 380–401

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

11. Попугаев, К. А. Соматотропная недостаточность и применение гормона роста в интенсивной терапии (обзор литературы) / К. А. Попугаев, И. А. Савин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – Т. 8, № 1. – С. 29–35.
12. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. /Клинико-диагностические аспекты дефицита гормона роста и гипопитуитаризма у больных с различными образованиями селлярной области до и после лечения»//Международный Эндокринологический Журнал. Украина, г. Донецк, 2010 – № 5 (29) – С.18–22
13. Урманова Ю.М., Шакирова М.Ю. /Метаболические исходы дефицита гормона роста взрослых у больных с ишемической болезнью// Журн Теоретич и Клинич Медицины, Ташкент 2013 – №4. – С. 85–89
14. Шарова, А. Предпосылки и перспективы применения гормона роста в медицине антистарения / А. А. Шарова, Н. Н Волеводз // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – № 2. – С. 279–293.
15. Baum H. B. A. et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency: a randomized, placebo-controlled trial //Annals of Internal Medicine. – 1996. – Т. 125. – №. 11. – С. 883–890.
16. Boer H., Blok G. J., DER VEEN E. A. V. A. N. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults //Endocrine reviews. – 1995. – Т. 16. – №. 1. – С. 63–86.
17. Carroll P. V. et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Т. 83. – №. 2. – С. 382–395.
18. Ghigo E. et al. New approach to the diagnosis of growth hormone deficiency in adults //European Journal of Endocrinology. – 1996. – Т. 134. – №. 3. – С. 352–356.
19. Guevara-Aguirre J. et al. Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans //Science translational medicine. – 2011. – Т. 3. – №. 70. – С. 70ra13–70ra13.
20. Hilding A. et al. Serum Levels of Insulin-Like Growth Factor I in 152 Patients with Growth Hormone Deficiency, Aged 19–82 Years, in Relation to Those in Healthy Subjects 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Т. 84. – №. 6. – С. 2013–2019.
21. Lupu F. et al. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth //Developmental biology. – 2001. – Т. 229. – №. 1. – С. 141–162.
22. Molitch M. E. et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2011. – Т. 96. – №. 6. – С. 1587–1609.
23. Rosenfeld R. G. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1995. – Т. 80. – №. 5. – С. 1532–1540.

4.11. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Определение

Под «пустым» турецким седлом (ПТС) понимают пролабирование арахноидальной оболочки супраселлярной цистерны через дефект в диафрагме турецкого седла в его полость и распластывание атрофичного гипофиза по дну и стенкам заполненного ликвором турецкого седла, что может вызывать эндокринные и неврологические симптомы. Вместе с тем, ПТС часто не имеет клинических проявлений и является случайной рентгенологической или секционной находкой.

На наш взгляд ПТС не следует отождествлять с эндоселлярными кистами различного генеза, хотяв настоящее время термином ПТСв литературеописывают различные нозологи-ческие формы, независимо от их происхождения – интраселлярный арахноидальный дивертикул, интраселлярная киста, первичная арахноидальная киста, интраселлярная цистерна, интраселлярная субарахноидальная грыжа.

Термин ПТС был предложен на основе опубликованной в 1951 г. работы W. Busch. Изучив аутопсийный материал 788 умерших от заболеваний, не связанных с патологией гипофиза, он показал, что в 5, 5% случаев, преимущественно у женщин, обнаружено почти полное отсутствие диафрагмы турецкого седла в сочетании с распластыванием гипофиза на его дне в виде тонкого слоя ткани.

Классификация

Под термином синдром «пустого» турецкого седла объединяют следующие нозологические формы:

- интраселлярный арахноидальный дивертикул
- интраселлярная киста
- первичная арахноидальная киста
- интраселлярная субарахноидальная грыжа
- интраселлярная цистерна

Первичный ПТС (идиопатический)

Вторичный ПТС (возникает после лучевого, хирургического, комбинированного лечения заболеваний хиазмально-селлярной области)

Этиология

Патологические и физиологические факторы:

1. Травмы
2. Инфекционные заболевания
3. Местные и общие нарушения кровообращения
4. Медикаментозные воздействия
5. Опухоли
6. Фактор наследственности
7. Аутоиммунные нарушения
8. Физиологические процессы

Эпидемиология

Многие авторы считают, что первичное ПТС является результатом наличия врождён-ной недостаточности диафрагмы седла (которая по данным разных авторов обнаруживается в 40-50 % случаев всех аутопсий) и повышения ликворного давления, возникшего вслед-ствие различных причин.

В равной степени правомочна и другая точка зрения на механизм возникно-вения син-дрома ПТС, связанная с существованием в норме арахноидальной цистерны гипофиза, рас-положенной под диафрагмой турецкого седла.

Патогенез

Первичное ПТС образуется не в результате пролабирования супраселлярных цистерн в полость турецкого седла, а за счёт компенсаторного расширения гипофизарной цистерны при уменьшении объёма гипофиза, которое может быть вызвано различными причинами.

В частности, недостаточность диафрагмы может быть не только врождённой, но и раз-виваться вследствие физиологических процессов, изменяющих размер гипофиза, таких как беременность, менопауза. При беременности происходит увеличение гипофиза примерно вдвое, причём у многорожавших или женщин, рожавших близнецов он бывает ещё больших размеров, не возвращаясь к исходным размерам после родов вплоть до наступления менопа-узы, когда объём гипофиза уменьшается (физиологическая инволюция). Дополнительным предрасполагающим фактором являются многочисленные беременности, завершившиеся абортами. Это обстоятельство в определённой степени объясняет развитие синдрома пер-вичного ПТС преимущественно у женщин.

Клиника.

В связи с тем, что в ряде случаев как первичное, так и вторичное ПТС не даёт какой-либо клинической картины, целесообразно выделять два его варианта - осложнённый и неосложнённый.

Проявления вторичного осложнённого ПТС мало чем отличается от тех, что наблюда-ются при первичном осложнённом ПТС, за исключением разве что дополнительных признаков, связанных с формированием клиники аденомы гипофиза и с последствиями проведенного её лечения, таких как симптомы постлучевой энцефалопатии, церебральные симптомы, возникшие в результате нейрохирургического вмешательства и др. По этой причине ниже речь пойдет, в основном, о клинической картине первичного осложнённого ПТС.

Если перечислить основные жалобы соответственно частоте их встречаемости, то больные отмечают головную боль, нарушение половой функции, ожирение и артериальную гипертензию, ухудшение зрения. Клиническая картина может быть представлена всем этим симптомокомплексом, либо его отдельными составляющими.

В основном с эндокринной дисфункцией связано **повышение массы тела и ожирение**, которое встречается более чем в 50% случаев. По данным литературы, индекс массы тела превышал норму у 72%больных с ПТС. Ожирение чаще встречается у женщин. По типу распределения жировой ткани характерно преобладание андроидного типа, сочетающегося с нарушенной толерантностью к глюкозе или диабетом, гипертонией, гиперлипидемией, гиперандрогенией у женщин. Определённую роль в развитии ожирения при ПТС может играть встречающаяся в 30% случаев умеренная гиперпролактинемия.

Нарушения половой функции при ПТС у мужчинвстречаются реже, чем у женщин и могут быть представлены снижением или отсутствием либидо и потенции.

Нарушения половой функции при ПТС у женщинфертильного возраста по данным литературы отмеченыу 40% больных. Среди них были:

- случаи с вторичной аменореей, в половине из которых менструации прекратились внезапно и без предшествующего нарушения цикла. В эту группу входят женщины с первичной гипофункцией яичников (синдром истощённых яичников), вторичной гипофункцией яичников в виде изолированной гипогонадотропной гипофункции яичников, больные с гиперпролактинемическим гипогонадизмом и синдромом поликистозных яичников.
- женщины, страдающие олигоменореей. К ним относятся больные с синдромом поликистозных яичников, гиперпролактинемическим гипогонадизмом, синдромом Шихана. В обеих группах в 20% случаев имелся гирсутизм, который в половине наблюдений объяснял-ся повышенным уровнем тестостерона.

Появление половых расстройств во многом связано с нарушениями пролактотропной функции гипофиза потому, что умереннаягиперпролактинемия при синдроме ПТС является одним из его наиболее постоянных симптомов. Важно добавить, что гиперпролактинемия при синдроме ПТС в отдельных случаях не является фактором, препятствующим беременности, которая может протекать благоприятно

При ПТС могут нарушаться не только половая, но и другие гипофизарные функции – **соматотропная, тиретропная, кортикотропная, а также продукция вазопрессина**.

Ранее считалось, что несахарный диабет крайне редко сопутствует этой патологии, од-нако современные исследователи придерживаются противоположного мнения. Вопрос о возможной патогенетической связи ПТС и несахарного диабета остаётся открытым. Оба эти заболевания могут возникнуть изолированно – так у большинства больных несахарным диабетом отсутствует картина ПТС, а в большинстве случаев ПТС отсутствуют признаки несахарного диабета. С другой стороны, пролапс хиазмальной цистерны может воздействовать на воронку и заднюю часть гипофиза, вызывая симптомы несахарного диабета. И наконец, ПТС и несахарный диабет могут быть результатом аутоиммунного процесса, поражающего аденогипофиз, нейрогипофиз и воронку.

По данным исследований, изменения с неврологическом статусе при первичном ПТС наблюдались у 87% пациентов. Наиболее часто **встречалась головная боль и синдром веге-тососудистой дистонии**.

При этом больные жаловались на почти постоянную головную боль «оболочечного» характера, головокружение, шаткость и неуверенность походки, ухудшение памяти, быструю утомляемость, снижение работоспособности, эмоционально-личностные расстройства, потливость, сердцебиение, боли в области сердца, лабильность артериального давления (главным образом, в сторону повышения), затрудения дыхания, обморочные состояния, боли в эпигастрии, расстройства стула различного характера.

Различные **нарушения зрения** по данным разных авторов выявляются в 50-80% случаев. К основным офтальмологическим проявлениям первичного ПТС относится изменение полей зрения, которое чаще представлено битемпоральной гемигипопсией или гемианопсией, реже – концентрическим сужением полей зрения или наличием скотом, что может сочетаться со снижением остроты зрения на один или оба глаза.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Довольно типичным является меняющийся характер этих нарушений – ремиссии наступают спонтанно, повторяясь приблизительно 3–4 раза в год. Вероятнее всего, они связаны с динамическими изменениями циркуляции ликвора в базальных цистернах и степени провисания зрительных нервов и хиазмы в полость ПТС.

В половине случаев при офтальмоскопии выявляются изменения на глазном дне. При-близительно с одинаковой частотой встречается различной степени побледнение, либо при-знаки повышения внутричерепного давления – вплоть до выраженной атрофии или отёка дисков зрительных нервов.

В редких случаях при ПТС может отмечаться **назальная ликворея**, возникающая чаще при кашле, чихании, зачастую является единственным проявлением этого синдрома, что приводит к неправильной постановке диагноза аллергического или вазомоторного ринита и неверной лечебной тактике.

Диагностика

Краниография при ПТС малоинформативна – в случаях, не связанных с наличием или последствиями лечения интраселлярных опухолей, турецкое седло может быть несколько увеличено.

В настоящее время для верификации ПТС используется компьютерная томография – как рентгеновская, так и магнитно-резонансная.

МСКТ при ПТС выявляет понижение плотности ткани в полости седла. Однако при-чину этого понижения трактовать однозначно, как правило, невозможно – аналогичная картина может выявляться при эндоселлярных кистах различного генеза, в том числе при кистозно перерождённых аденомах гипофиза.

В связи с этим бывает необходимо проводить КТ-исследования с контрастированием ликворных пространств.

Однако, в большинстве случаев достаточным оказывается проведение рутинной МРТ-томографии со срезами через турецкое седло. Абсолютно достоверным признаком ПТС яв-ляется визуализация стебля гипофиза, проникающего в полость турецкого седла (рис. 4.11.1).

Кроме того, при проведении МРТ у больных с ПТС, особенно осложнённого наруше-нием зрения, необходимо визуализировать положение хиазмы и зрительных нервов.

Нередки случаи сочетания частично или полностью «пустого» турецкого седла с не-большими аденомами гипофиза. В таких случаях их обычно удаётся обнаружить при прове-дении исследования с контрастированием.

Опухоль может располагаться в полости седла, лежать вне его - в кавернозном синусе или в пазухе основной кости.

Для подтверждения или исключения сочетания ПТС с аденомой гипофиза необходимо проведение полного эндокринологического обследования, в первую очередь лабораторного.

Вторично «пустое» турецкое седло

Как уже говорилось ранее, к вторичному ПТС относят случаи его появления после проведенного лечения и, чаще всего по поводу аденом гипофиза. Причиной развития ПТС в равной степени является нейрохирургическая аденомэктомия или первичное облучение опухоли, но особенно часто оно развивается после комбинированного лечения (операция с последующей лучевой терапией).

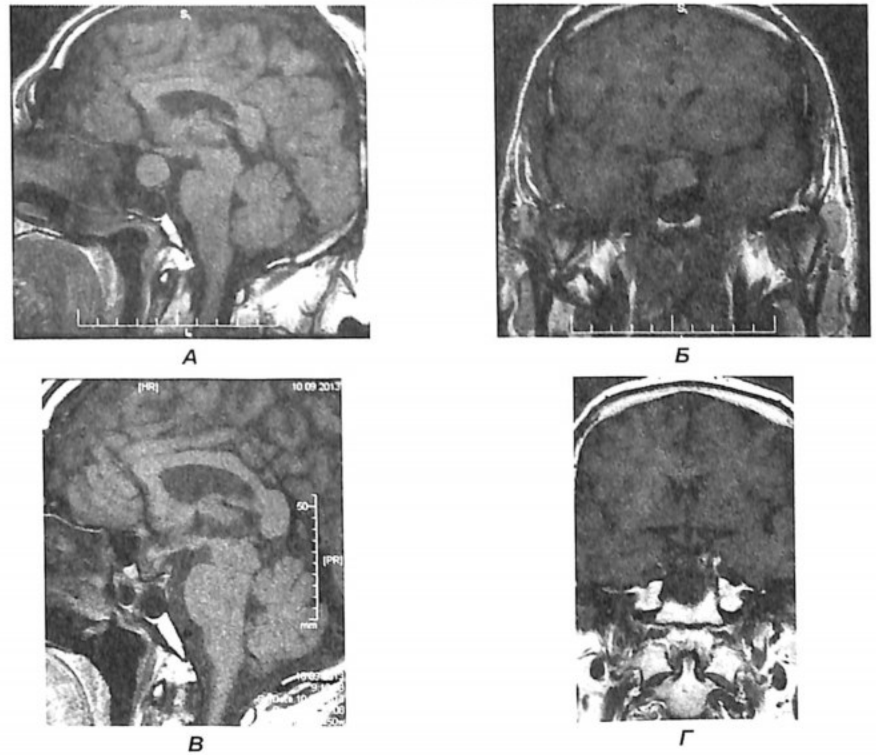


Рис. 4.11.1 Формирование «пустого» турецкого седла с провисанием хиазмы и зритель-ных нервов в его полость А, Б – МРТ до операции. Хиазма (показана стрелками) расположена на верхнем полюсе опухоли. В, Г – МРТ через 2,5 года после трансназальной операции. Хиазма и зрительные нервы (показаны стрелками) несколько провисли в полость сформировавшегося вторичного «пустого» седла.

В настоящее время могут участиться случаи появления ПТС, связанные с проведением медикаментозного лечения аденом современными препаратами, приводящими к уменьше-нию их размера – прежде всего агонистами дофамина.

Клиническая картина вторичного ПТС в основном соответствует уже развившейся по-сле проведенного лечения аденомы, однако она может быть не лишена динамики, связанной с постепенным развитием рубцово-спаечного процесса в хиазмально-селлярной области и дислокацией в полость седла зрительных нервов и хиазмы.

Лечение

Целесообразна выжидательная тактика у больных с осложнённым ПТС, проявляющим-ся нарушениями зрения - динамическое наблюдение, проведение сосудорасширяющей, сти-мулирующей и рассасывающей терапии.

В комплекс консервативной терапиивходит лечение гипопитуитарных синдромов, ожирения и расстройств водно-солевого обмена (диета с пониженным со-

держанием живот-ных жиров и легкоусвояемых углеводов, снижением содержания в пище соли и жидкости), симптоматическое лечение артериальной гипертензии, цефалгии, эмоциональных рас-стройств и т.д.

К хирургическому лечениюпри ПТС приходится прибегать очень редко и только тогда, когда течение заболевания осложняется появлением выраженных нарушений зрения, либо назальной ликвореи, не поддающейся консервативным методам лечения.

В настоящее время чаще применяют трансназальные вмешательства с экстрадуральной тампонадой полости седла съёмным баллоном, жиром, мышцей, хрящом или костью.

При прогрессирующей потере зрения при ПТС производят и транссфеноидальную хи-азмопексию. Для лечения ликвореи используют как трансназальные вмешательства, так и различные типы шунтирующих операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Благосклонная Я., Шляхто Е., Бабенко А. Эндокринология. – Litres, 2016.
2. Заболевания гипаталамо-гипофизарной системы // Материалы Российской начуно-практической конференции, Москва, 2001 г. / Под ред И.И. Дедова. – М., 2001. С. 10–15 46–51.
3. Самсонова Л. Н., Свирин А. В. «Пустое» турецкое седло: этиология, патогенез, нейроэндокринные и зрительные нарушения //Клиническая офтальмология. Библиотека РМЖ. – 2003. – Т. 4. – С. 4.
4. Самсонова Л.Н. Офтальмологические нарушения при первично «пустом» турецком седле // вестник офтальмологии. – 2006. – Т. 122 № 4. – С. 41–43
5. Ammar A. et al. Empty sella syndrome: does it exist in children? //Journal of neurosurgery. – 1999. – Т. 91. – №. 6. – С. 960–963.
6. Bonneville J. F., Dietemann J. L. Radiology of the sella turcica. – Springer Science & Business Media, 2012.
7. De Marinis L. et al. Primary empty sella //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Т. 90. – №. 9. – С. 5471–5477.
8. Greenberg M. S., Arredondo N. Handbook of neurosurgery. – 2006.
9. Guitelman M. et al. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases //Pituitary. – 2013. – Т. 16. – №. 2. – С. 270–274.
10. Maira G., Anile C., Mangiola A. Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients // Journal of neurosurgery. – 2005. – Т. 103. – №. 5. – С. 831–836.
11. Maira G., Anile C., Mangiola A., Primary empty sella syndrome in a series of 142 patients // J. Neurosurg. – 2005. – Т. 103 № 5. – С. 831–836
12. Manavela M.P. The association of Cushing's disease and primary empty sella turcica // Pituitary. 2001. – Т. 4. № 3. – С. 145–151.
13. Sage M.R. Blumberg P.C. Primary empty sella turcica: A radiological anatomical correlation // Australasian Radiology. – 2000. Т. 44. – С. 341–348.
14. Spaziante R., Zona G., Testa V, Primary empty sela syndrome // Surg Neurol. – 2003 – Т. 60. № 2. – С. 177 – 187.
15. Schlosser R. J., Bolger W. E. Significance of empty sella in cerebrospinal fluid leaks //Otolaryngology--head and neck surgery. – 2003. – Т. 128. – №. 1. – С. 32–38.
16. Yucesoy K., Yuceer N., Goktay Y. Empty sella syndrome Following Pituitarity Apoplexy // Acta Neurochir. (Wien, Austria). – 2000. – Т. 142.- С. 355–356.

4.12. ДИСФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Определение

Гипоталамический синдром – сложный симптомокомплекс, возникающий при поражении гипоталамической области и характеризующийся вегетативными, эндокринными, обменными и трофическими расстройствами.

Термин «гипоталамический синдром» является более правильным, чем термин «диэнцефальный синдром», так как помимо гипоталамуса в диэнцефальной области расположены еще и другие образования: зрительный бугор – таламус, важные подкорковые образования и субталамус.

Классификация

Классификация гипоталамического синдрома (1965)

Вегетативно-сосудистая форма.

Нарушение терморегуляции.

Гипоталамическая (диэнцефальная) эпилепсия.

Нейротрофическая форма.

Нервно-мышечная форма.

Расстройства сна и бодрствования.

Псевдоневрастеническая и психопатологическая форма.

Чаще всего причинами гипоталамического синдрома являются: черепно-мозговая травма, инфекция, стресс, опухолевый процесс, умственное перенапряжение. Гипоталамический синдром может возникнуть и при его конституциональной недостаточности. В качестве этиологического фактора выступает и интоксикационный фактор (отравление алкоголем и др.).

Клиническими критериями гипоталамического синдрома являются:

1. Нейроэндокринно-обменные симптомы, которые практически всегда сочетаются с вегетативными нарушениями.
2. Нарушение терморегуляции.
3. Мотивационные нарушения расстройств влечений (булимия, жажда, изменение либидо) патологическая сонливость.

Этиология

Гипоталамический отдел головного мозга отвечает за регуляцию гуморальных и нервных функций, обеспечивающих гомеостаз (стабильность внутренней среды). Гипоталамус выполняет роль высшего вегетативного центра, регулирующего обмен веществ, терморегуляцию, деятельность кровеносных сосудов и внутренних органов, пищевое, половое поведение, психические функции. Кроме того, гипоталамус управляет физиологическими реакциями, поэтому при его патологии нарушается периодичность тех или иных функций, что выражаетсявегетативным кризом (пароксизмом).

Вызывать нарушения деятельности гипоталамуса и развитие гипоталамического синдрома могут следующие причины:

- опухоли головного мозга, сдавливающие гипоталамическую область;
- черепно-мозговые травмы с прямым повреждением гипоталамуса;
- нейроинтоксикации (токсикомания, наркомания, алкоголизм, производственные вредности, экологическое неблагополучие и т. д.);
- сосудистые заболевания, инсульт, остеохондроз шейного отдела позвоночника;

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- вирусные и бактериальные нейроинфекции (грипп, ревматизм, малярия, хронический тонзиллит и др.);
- психогенные факторы (стрессы, шоковые ситуации, умственные нагрузки);
- беременность и сопряженные с ней гормональные перестройки;
- хронические заболевания с вегетативными компонентами (бронхиальная астма, гипертония, язвы желудка идвенадцатиперстной кишки, **ожирение**);
- конституциональная недостаточность гипоталамической области.

Клиника

Клинической картине заболевания характерно:

- на рентгенограмме черепа в большинстве случаев обнаруживаются признаки внутричерепной гипертензии,
- со стороны глазного дна могут выявляться незначительные выраженные изменения в виде ангиопатии сетчатки,
- нарушения регуляции внутриглазного давления.

Рентгенотерапия на межуточно-гипофизарную область при гипоталамическом синдроме пубертатного периода противопоказана. Нарушения в системе регуляции менструальной функции у больных носят вторичный характер и приводят к поликистозной трансформации яичников. Дифференциальную диагностику необходимо проводить с болезнью Иценко – Кушинга, ожирением, синдромом поликистозных яичников (синдром Штейна – Левенталя).

Наибольший интерес для терапевтов и эндокринологов представляет вегетососудистая форма гипоталамического синдрома, которую обычно называют вегето-сосудистой дистонии (ВСД).

Главной причиной ВСД является дисфункция автономной нервной системы (АНС). При этом функция симптоматического и парасимптаматического отделов АНС может нарушаться в разной степени, иногда даже разнонаправленно.

Парасимптоматический тип ВСД проявляется жалобами на удушье, слабость, сонливость, тошноту, гиперсаливацию, чувство голода.

Больные при этом адинамичные, бледные, изредка гиперемированы, отмечается брадикардия, снижение артериального давления, влажные, холодные ладони, полиурия, усиленная желудочно-кишечная перистальшика, метеоризм.

Криз у этих больных чаще протекает пароксизмально и получил название вагоинсулярного криза, который напоминает гипогликемический синдром.

При этом сходство не только формальное. Вагоинсулярный криз сопровождается гиперинсулинемией и снижением концентрации сахара в крови.

Для вагоинсулярного криза характерны жалобы синестоипохондрического плана: на страх смерти, удушье, боль в области сердца, нарушение зрения и слуха, парестезии, гиперкинезы или наоборот в псевдопараличи конечностей, либо отдельных групп мыщц.

Психоневрологические расстройства при дисфункции симптоматического отдела АНС характеризуются паническим беспокойством, страхом, замиранием сердца, чувством нехватки воздуха резкой пульсирующей головной болью, ознобом, снижением или потерей зрения, звоном в ушах, парестезией губ, иногда слуховыми галлюцинациями.

Отмечается бледность кожных покровов, гипергидроз, повышение артериального давления, темературы. Заканчивается криз появлением обильного мочеиспускания.

Гипоталамический синдром с нарушением терморегуляции может характеризоваться повышением кожной температуры от субфебрильных до фебрильных цифр, особенно во время криза. В это время может быть озноб («трясет как в лихорадке» т.д.).

У некоторых больных озноб сопровождается тяжелым профузным потоотделением или частым мочеиспусканием. У этой группы больных часто обнаруживают дополнительные симптомы (жажда, голод).

Гипоталамический синдром с нейроэндокринными расстройствами характеризуется поражением желез внутренней секреции. Иногда бывают изолированные формы этого поражения (например, несахарный диабет, тиреотоксикоз), однако чаще имеет место нарушение функции ряда эндокринных желез.

Отмечается угнетение гонадотропной функции передней доли гипофиза, что проявляется нарушением меструального цикла, аменореей, бесплодием у женщин, снижением потенции у мужчин.

Расстройства тиреотропной функции гипофиза влекут за собой клинику гипертироза или гипотиреоза.

Клиническим выражением нарушения адрено-кортикотропной функции гипофиза при гипоталамическом синдроме в ряде случаев является пубертатно-юношеский диспитуитаризм.

У большинства больных наблюдается нарушение жирового и водно-солевого обменов, а также гиперинсулинизм с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Гипоталамический синдром по существу является конгломератом отдельных симптомов и болезней. Всегда необходимо определить ведущий синдром, так как это важно для патогенетического лечения.

При острой и хронической инфекции необхо-дима противовоспалительная, десенсибилизирующая, затем рассасывающая терапия.

При нейро-эндокринных синдромах используют заместительные, стимулирующие тормозящие гормональные препараты, назначают диету, иногда анорексанты.

При постравматическом гипоталамическом синдроме хороший эффект наступает после дегидратации, цереброспинальной пункции.

При нарушении углеводного обмена рекомендуется назначение диеты, бигуанидов, анорексантов необходима витамино-терапия.

Имеются данные об успешном лечении гипоталамического синдрома методом иглорефлексотерапии.

Физиопроцедуры, лечебная гимнастика явля-ются неотъемлемой частью комплексного лечения гипоталамического синдрома.

Диагностика

Полиморфная клиника гипоталамического синдрома представляет немалые трудности в его диагностике. Поэтому ведущими критериями диагностики гипоталамического синдрома служат данные специфических тестов: сахарной кривой, термометрии в трех точках, ЭЭГ головного мозга, трехдневной пробы Зимницкого.

Глюкозу крови при гипоталамическом синдроме исследуют натощак и с нагрузкой 100 г сахара, определяя уровень глюкозы через каждые 30 минут. При гипоталамическом синдроме встречаются следующие варианты сахарной кривой:

- гипергликемический (подъем уровня глюкозы выше нормы);
- гипогликемический (содержание глюкозы ниже нормы);
- двугорбовый (снижение уровня глюкозы чередуется с новым подъемом);

- торпидный (небольшой подъем глюкозы фиксируется в одной точке).

Термометрию при гипоталамическом синдроме проводят в трех точках: обеих подмышечных впадинах и в прямой кишке. Термометрические нарушения могут выражаться в изотермии (равной температуре в прямой кишке и подмышечных областях, при норме в прямой кишке на 0, 5–1°С выше); гипо- и гипертермии (в подмышечных впадинах температура ниже или выше нормы); термоинверсии (температура в прямой кишке ниже, чем в подмышечных впадинах).

Электроэнцефалография выявляет изменения, затрагивающие глубинные структуры мозга.

В трехдневной пробе по Зимницкому у пациентов с гипоталамическим синдромом изменяется соотношение выпитой и выделяемой жидкости, ночного и дневного диуреза.

Методом МРТ головного мозга при гипоталамическом синдроме выявляется повышенное внутричерепное давление, последствия гипоксии и травм, опухолевые образования.

Обязательным критерием диагностики гипоталамического синдрома является определение гормонов (пролактина, ЛГ, эстрадиола, СГ, тестостерона, кортизола, ТТГ, Т4 (свободного тироксина), адренотропного гормона в крови и 17кетостероидов в суточной моче) и биохимических показателей для выявления эндокринно-обменных нарушений.

Дифференцировать гипоталамический синдром с органическим поражением других систем позволяет УЗИ надпочечников, УЗИ щитовидной железы и внутренних органов. При необходимости дополнительно проводится МРТили КТ надпочечников.

МР-томография головного мозга и гипофиза. Часто мы обнаруживаем гидроцефалию с повышенным внутричерепным давлением, следы травмы или кислородного голодания мозга. Реже встречаются микроаденомы гипофиза.

Гормональные и биохимические анализы крови. Анализы помогут установить, как именно нарушен обмен веществ. И тогда мы узнаем как быстрее и проще справиться с проблемой.

УЗИ печени.Увеличение и жировая инфильтрация печени (жировой гепатоз) характерны для нарушений углеводного и жирового обмена.

УЗИ щитовидной железы. Частой нашей находкой бывают узлы щитовидной железы. Интерпретировать их значимость нам помогают гормональные анализы крови.

Исследование надпочечников с помощью УЗИ или МР-томографии бывает необходимо при отклонении от нормы содержания надпочечниковых гормонов в анализе крови.

Исследование сердца (Эхо-КГ, ЭКГ, суточный мониторинг ЭКГ и артериального давления) даст информацию о причинах повышения артериального давления и подскажет пути его коррекции.

Лечение

Лечение направлено на нормализацию подкорковых структур мозга, необходима санация очагов хронической инфекции (тонзиллит, гайморит, отит, и др.), применение аноректических препаратов, глютаминовой кислоты, церебролизина, аминалона, мочегонных. При наличии гипертензии применяются антигипертензивных препаратов. гормональной терапии для нормализации расстройств менструальной функции не оправдано. Необходимо применение субкалорийная диета с достаточным количеством витаминов, липотропных веществ. Урегулирование характера и режима питания бывает необходимым и достаточным для снижения массы тела больного. Одновременно исчезают признаки заболевания, нормализуется артериальное давление, у девушек восстанавливает нарушенный при заболевании менструальный цикл.

Комплекс мероприятий по лечению гипоталамического синдрома должен осуществляться совместными усилиями **эндокринолога, невролога** и **гинеколога** (у женщин). Подбор методов лечения гипоталамического синдрома всегда индивидуален и зависит от ведущих проявлений. Целью терапии гипоталамического синдрома является коррекция нарушений и нормализация функции гипоталамических структур головного мозга.

На первом этапе лечения проводят устранение этиологического фактора: санацию инфекционных очагов, лечение травм и опухолей и т. д. При интоксикациях алкоголем, наркотиками, инсектицидами, пестицидами, тяжелыми металлами проводится активная дезинтоксикационная терапия: внутривенно вводится гемодез, тиосульфат натрия, глюкоза, физиологический раствор и др.

Для профилактики симпатико-адреналовых кризов назначаются пирроксан, беллатаминал, эглонил, грандаксин, антидепрессанты (коаксил, амитриптилин, леривон и др.).

Нейроэндокринные нарушения корректируются заместительными, стимулирующими или тормозящими гормональными препаратами, назначением диеты и регуляторов нейромедиаторного обмена (бромокриптин, дифенин) курсом до полугода.

При развитии посттравматического гипоталамического синдрома проводят дегидратирующую терапию, **цереброспинальную пункцию**.

При нарушениях обмена назначается диетотерапия, анорексанты, витамины.

При гипоталамическом синдроме назначаются средства, улучшающие мозговое кровообращение (пирацетам, церебролизин, кавинтон), витамины группы В, аминокислоты (актовегин, глицин), препараты кальция. В лечение гипоталамического синдрома включают **рефлексотерапию, физиопроцедуры, лечебную гимнастику.**

В структуре лечения гипоталамического синдрома важная роль отводится нормализации режима отдыха и работы, диете, нормализации массы тела, курортотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брин И.Л. Клиниконеврологические особенности девушекподростков с нарушением менструального цикла / И.Л. Брин // VIII съезд неврологов России. – Казань, 2001. – С. 7–8.
2. И. Марова, И. И. Дедов и соавт. // Актуальные проблемы нейроэндокринологии : Материалы III Всеросс. науч.-практ. коиф. М., 2003. – С. 254–255.
3. Мельниченко Г.А., Марова Е.И., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение нейроэндокринных заболеваний. – М.: Адамантъ, 2002.
4. Неврология для врачей общей практики / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Эйдос Медиа, 2001. – 504 с.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006.
6. Туракулов Я.Х., Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Сравнительные уровни лептина при гипоталамическом ожирении у женщин репродуктивного возраста и у здоровых // Проблемы биологии и медицины 2003. – 2–1 (30).- С. 83–85.
7. Туракулов Я.Х., Халимова З.Ю., Наримова Г.Д., Урманова Ю.М.. Состояние гипофизарно-гонадной оси у женщин репродуктивного возраста, страдающих ожирением // Вопросы эндокринологии 2004. – 3 (3).- С. 48–51.
8. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. – Винница: НОВА КНИГА, 2007. – 344 с.
9. Adams L. A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction //Hepatology. – 2004. – Т. 39. – №. 4. – С. 909–914.
10. Adler G. K. et al. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome //The American journal of medicine. – 1999. – Т. 106. – №. 5. – С. 534–543.
11. Bougneres P. et al. Endocrine manifestations of the rapid-onset obesity with hypoventilation, hypothalamic, autonomic dysregulation, and neural tumor syndrome in childhood //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 10. – С. 3971–3980.
12. Brin I.L., Bakhteev K.K., Dolzhenko I.S., Mizerova T.S. Neurological approach to the therapy of menstrual function disorders in girls with diencephalic syndrome / // VIII European Congress on Pediatric and Adolescent Gynecology. – Prague, 2000. – P. 53.
13. Dimopoulou I. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in critically ill patients with traumatic brain injury: incidence, pathophysiology, and relationship to vasopressor dependence and peripheral interleukin–6 levels //Critical care medicine. – 2004. – Т. 32. – №. 2. – С. 404–408.
14. Dock A.M. Obesity a threat to Public Health / A.M. Dock // Research the future 2002. – Huddingle Univ. Hosp. – 2002. – P. 12–14.
15. Sandberg D. E., Voss L. D. The psychosocial consequences of short stature: a review of the evidence //Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Т. 16. – №. 3. – С. 449–463.
16. Endocrinology and metabolism /Ed. by Pinchera. – London: McGraw Hill Int., 2001. –811p.
17. Erturk E., Jaffe C. A., Barkan A. L. Evaluation of the Integrity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Insulin Hypoglycemia Test 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1998. – Т. 83. – №. 7. – С. 2350–2354.
18. Ize-Ludlow D. et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation presenting in childhood //Pediatrics. – 2007. – Т. 120. – №. 1. – С. e179-e188.
19. Miller G. E., Chen E., Zhou E. S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans //Psychological bulletin. – 2007. – Т. 133. – №. 1. – С. 25.
20. Plotsky P. M., Owens M. J., Nemeroff C. B. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis //Psychiatric Clinics of North America. – 1998. – Т. 21. – №. 2. – С. 293–307.
21. Tsigos C., Chrousos G. P. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress //Journal of psychosomatic research. – 2002. – Т. 53. – №. 4. – С. 865–871.

4.13. ПУБЕРТАТНО-ЮНОШЕСКИЙ ДИСПИТУИТАРИЗМ ИЛИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПЕРИОДА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Определение

Пубертатно-юношеский диспитуитаризм (ПЮД) – заболевание подросткового и юношеского возраста, обязательным фактором патогенеза которого является поражение межуточного мозга и гипоталамо-гипофизарно- эндокринная дизрегуляция (гиперкортицизм, гиперальдостеронизм, колебания секреции СТГ, ТТГ, гиперинсулинизм, гиперпролактинемия, нарушения продукции гонадотропинов).

В настоящее время наблюдается рост данной нейроэндокринной патологии с преобладанием в клинике генеративных нарушений. Это требует от врачей умения своевременно поставить диагноз и провести полноценное лечение, что особенно важно для предотвращения таких осложнений как поликистозная дегенерация яичников, гинекомастия, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия.

Классификация

Клиническая классификация пубертатного гипоталамического синдрома (1987)

По этиологии:

после черепно-мозговой травмы;

- после нейроинфекции;
- как следствие конституционально-экзогенного ожирения;
- вследствие функциональной найроэндокринной перестройки пуберsucceeding периода;
- смешанной этиологии.

По клиническому варианту:

- с преобладанием ожирения;
- с преобладанием гиперкортицизма;
- с преобладанием нейроциркуляторных расстройств;
- с преобладанием герминативных нарушений:

А. с задержкой полового созревания;

Б. с ускорением полового созревания.

По течению процесса:

прогрессирующее;

- стабильное;
- регрессирующее;
- рецидивирующее (фаза обострения или ремиссии).
- По степени тяжести:
- легкая;
- средняя;
- тяжелая.

Осложнения:

- поликистозная дегенерация яичников;
- миокардиодистрофия;
- гинекомастия.

Классификация пубертатно-юношеского диспитуитаризма.

1. По этиологии:

А. Первичный ПЮД, вследствие черепно-мозговых травм, нейроинфекции.

Б. Вторичный ПЮД, вследствие конституционально-экзогенного ожирения.
В. Смешанной этиологии.
2. По клиническому варианту:
с преобладанием ожирения;
с преобладанием гиперкортицизма;
с преобладанием нейроциркуляторных расстройств;
с преобладанием герминативных нарушений;
а) с задержкой полового созревания;
б) с ускорением полового созревания;
смешанный вариант.
3. По степени тяжести: легкая, средняя, тяжелая.
4. По течению процесса: прогрессирующее, стабильное, регрессирующее, рецидивирующее(фаза обострения или ремиссии)
5. Осложнения: поликистозная дегенерация яичников, миокардиодистрофия, гинекомастия, артериальная гипертензия.

Этиология

Непосредственную причину гипоталамического синдрома пубертатного периода не удается установить. Этот синдром обычно возникает у девочек спустя 1 – 3 года после менархе. Заболевание развивается в возрасте 12 – 15 лет, чаще у подростков женского пола. Заболевание развивается и позже – 17 – 19 лет. С прогрессированием заболевания в 15 – 17-летнем возрасте, наступает истощение симпато-адреналовой системы.

Определенную роль в развитии заболевания играют родовые травмы, хронические инфекции и интоксикации, частые ангины и инфекционные заболевания, перенесенные в детстве, злоупотреблением алкоголем.

Патогенез

Сущность заболевания определяется гормонально-обменными нарушениями, обусловленными повышением секреции АКТГ – адренокотикотропного гормона (кортикотропина) и гормонов коры надпочечников, нарушением секреции гонадотропинов. Гипоталамический синдром периода полового созревания – это сложная патология, основным этиопатогенетическим фактором которой является дисбаланс нейротрансмиттеров.

Предрасполагающими факторамиявляются:

- психоэмоциональные травмы,
- хронические очаги инфекций,
- частые вирусные заболевания,
- перенесенные оперативные вмешательства,
- чрезмерные умственные нагрузки.

Значение этой проблемы велико и связано с большой распространенностью заболеваний гипоталамической области, трудностью их диагностики, и тем обстоятельством, что патология этой области часто встречается не только в неврологической практике, но и в практике врачей других специальностей: эндокринологов, терапевтов, хирургов, офтальмологов, гинекологов и др.

Очевидно, что многие висцеральные сосудистые, эндокринные, и трофические синдромы являются следствием нарушения нервной регуляции, а не местными органами заболеваниями.

Самым частым клиническим синдромом поражения гипоталамической области является вегетативно-сосудистый – 32%, затем синдром с преобладанием обменно-эндокринных нарушений (27%), 10% занимает нервно-мышечный синдром, 4% – нарушение терморегуляции и др.

Клиника

Больные ПЮД выглядят старше своих лет, высокорослые, половое созревание начинается в срок, но заканчивается рано, «зоны роста» закрываются раньше на 2,5–7 лет, ожирение 1–2 типа может быть гиноидного или андроидного типа, чаще наблюдается равномерное распределение жира.

К клиническим признакамгипоталамического синдрома относятся и вегетативная симптоматика:

- головная боль
- головокружение, более выраженные утром, при наклоне туловища;
- слабость,
- раздражительность,
- тошнота,
- иногда рвота,
- умеренная артериальная гипертензия.

У больных жалобы на головные боли, избыточную массу тела, равномерное ожирение, неутолимый голод, жажду, утомляемость, нарушение менструального цикла, иногда стойкое повышение артериального давления, транзисторная гипертензия.

Происходит усиление роста, особенно в возрасте 11 – 13 лет, юноши в росте обгоняют сверстников. На лице патологический румянец, выявляется гиперкератоз наружных поверхностей плеча, в области локтевого сустава, шейных складок и в местах трения одежды. У мальчиков часто выявляется гинекомастия. У мальчиков лицо женоподобное, рост волос на лице начинается поздно и даже после периода полового созревания остается скудным, но рост волос в подмышечных впадинах и на лобке происходит, как и у здоровых юношей, выявляются нервно-психические нарушения: депрессивные состояния, головные боли, раздражительность, подавленное настроение, плаксивость, повышенная утомляемость, предпочитают проводить время в одиночестве.

У большинства девочек-подростков с гипоталамическим синдромом периода полового созревания установлен ангиогипотонический тип мозговой гемодинамики, внутричерепной гипертензии.

У девочек в пубертатном периоде выявлено более раннее по сравнению со здоровыми подростками физическое и половое развитие, что проявляется увеличением длины и массы тела, окружности грудной клетки, размеров таза, ускоренного роста молочных желез и лобкового оволосения, увеличения размеров матки, объема яичников и толщины эндометрия. К возрасту 15 – 17 лет темпы физического и полового развития у девочек снижаются: замедляется рост. У значительного количества девочек в подростковом возрасте наблюдаются ановуляторные менструальные циклы, у большинства из них, даже к началу детородного периода. При гипоталамическом синдроме пубертатного периода у девушек чаще наблюдается преждевременное формирование вторичных половых признаков.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Симптомы

Нарушение обмена веществ:

1. Изменение массы тела (нарастание или снижение);
2. Появление стрий (полос-растяжек) на коже в области бедер, подмышек, спины, ягодиц (рис.5.13.1);
3. Резкий запах пота;
4. Повышение концентрации некоторых веществ в анализах крови (глюкоза, гормоны щитовидной железы, инсулин, АЛТ, АСТ, ГГТ, пролактин).

Сосудистые симптомы:

1. Повышение или неустойчивость артериального давления;
2. Сосудистые спазмы;
3. Сердцебиение и неприятные ощущения в сердце при физической нагрузке и стрессе;
4. Снижение физической выносливости.

Психовегетативные симптомы:

1. Устойчивое снижение или перепады настроения, депрессия;
2. Бессонница или сонливость;
3. Утомляемость;
4. Головная боль;
5. Повышенные аппетит и жажда;
6. Снижение или повышение полового влечения.

При ПЮД выделяют следующие синдромы:

1) Синдром поражения кожи (розовые тонкие стрии, бледнеющие при ремиссии, мраморность в области бедер, ягодиц, на плечах, животе, себорея, фолликулиты, гипертрихоз, аллопеция, гиперпигментации в местах трения одежды).

2) Синдром артериальной гипертензии. Артериальное давление лабильно, ассиметртчно, повышается как систолическое так и диастолическое давление, колеблется от низких до высоких цифр, сочетается с явлениями вегетососудистой дистонии.

3) Нарушения психики (эмоциональная лабильность, раздражительность или вялость, апатия, снижение интеллекта и памяти).



Рисунок 4.13.1. Стрии на коже.

4) Неврологические нарушения (слабость конвергенции, анизокория, горизонтальный нистагм, ассиметрия глазных щелей, рефлексов), либо выражены слабо,

либо отсутствуют, симптомы не складываются в какие-либо очерченные синдромы.

5) Нарушение половой функции (ускоренное половое созревание: оволосение, развитие молочных желез, menaPГе на 1–2 года раньше сверстников; нарушение менструального цикла наблюдаются через 3–5 лет после menarhe проявляются гипоменструальным синдромом, дисфункциональными маточными кровотечениями, альгодисменореей).

В таблице 4.13.1 приведены основные степени тяжести ПЮД.

Таблица 4.13.1

Основные степени тяжести ПЮД

Симптомы.	Легкая ст.	Средняя ст.	Тяжелая ст.
Жалобы	нет	Головные боли, тучность.	Многообразные.
Ожирение	0–1	1–3	3–4
Внутричерепная гипертензия.	нет	Выявляется рентгено-логически.	Выявляется рентгено-логически и клини-чески.
Половое развитие.	Соответствует норме.	Умеренно ускорено или замедлено.	Умеренно ускорено или замедленно, рез-ко нарушено (поли-кистоз яичников, ги-некомастия)
АД	Нормальное или изредка повышено.	Транзиторная гипертензия.	Стойко повышено.
Трофические расстройства.	Стрии.	Стрии, цианоз, фолликулит.	Стрии, цианоз, фол-ликулит, облысение, пигментация.
Горизонтальные нарушения.	Гиперинсулинизм, гиперкортицизм.	Гиперинсулинизм, гиперкортицизм, ги-перальдостеронизм, гиперпролактинемия	Гиперинсулинизм, гиперкортицизм, ги-перальдостеронизм, гиперпролактинемия. Выраженный диспитуитаризм.

Дифференциальная диагностика

Болезнь и синдром Кушинга.

Общие признаки: ожирение, гиперемия лица, угревидные высыпания на коже, стрии, артериальная гипертензия, нарушение менструального цикла.В анализах повышение холестерина, 17 окс., 17 кс.

Отличия: БИК и СИК как правило развиваются в более позднем возрасте, наблюдается андроидный тип ожирения, небольшой рост. Прогрессирующая гипотрофия мышц, остеопороз, признаки повышения ломкости капилляров. В анализах ночная проба и малая проба Лиддла отрицательные.

Экзогенно-конституциональное ожирение.

Общие признаки: повышенный аппетит, избыточная масса тела, артериальная гипертензия.

Отличия: при экзогенно-конституциональном ожирении наблюдается ожирение с детства, равномерное распределение подкожно-жирового слоя, отсутствие пигментации и высыпаний на коже, менструальный цикл не нарушен.

Что разрешено и запрещено при ПЮД:

Разрешается:

Физкультура с постепенным наращиванием нагрузок под контролем артериального давления;

- Питание с ограничением углеводов и жира;
- Регулярный режим дня, позволяющий высыпаться.
- Запрещается
- Физкультура без коррекции повышенного артериального давления;
- Жить с повышенным артериальным давлением;
- Позволять массе тела расти (снизить избыточный вес будет сложнее, чем избежать его);
- Нерегулярный режим дня, недосыпание (менее 7–8 часов).

Лечение

На основании исследований врач сделает выводы о вероятных причинах гипоталамического синдрома. После этого будет подробно расписан курс лечения. Курс может состоять из:

Лекарственных препаратов;

- Диеты, подобранной по результатам анализа крови;
- Лечебной физкультуры для самостоятельного выполнения;
- Сеансов психотерапии, если это необходимо.
- Гипоталамический синдром обычно успешно поддается лечению.

Физическая нагрузка совершенно необходима для лечения. Но при гипоталамическом синдроме она приводит к повышению артериального давления. Единственно возможной тактикой является постепенное наращивание нагрузки с одновременной коррекцией артериального давления с помощью медикаментов. По мере занятий постепенно артериальное давление приходит в норму, и необходимость в медикаментах отпадает. Важно, чтобы упражнения были назначены врачом.

Цель терапии ПЮД – нормализовать функцию системы гипоталамус-гипофиз-периферические эндокринные железы.

Принципы комплексного лечения больных ПЮД следующие:

1. Этиотропная терапия: возможности этиологической терапии ПЮД ограничены, так как между воздействием причины и развитием заболевания проходят различные сроки. Необходимо выявлять и ликвидировать очаги инфекции, в чАКТГости санировать носоглотку и полость рта.
2. Патогенетическая терапия:
 дегидратационная терапия для ликвидации явной и скрытой внутричерепной гипертензии;
 рассасывающая терапия;
 улучшение трофических процессов ЦНС, устранение гипоксии мозга.
3. Лечение синдромов и осложнений:
 лечение ожирения;
 коррекция гормональных нарушений;
 устранение неврозоподобных состояний и вегетативных расстройств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бельгов А. Ю. Особенности ГСПП у юношей / А. Ю. Бельгов // Актуальные проблемы современной эндокринологии : материалы IV Всерос. конгр. эндокринологов, Санкт-Петербург, 1–5 июня 2001 г. / редкол.: Дедов И. И. (пред.) и др. СПб., 2001. – С. 578.
2. Васюкова О. В. Грелин: биологическое значение и перспективы применения в эндокринологии / О. В. Васюкова, А. В. Витебская // Пробл. эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 2. С. 3–7.
3. И. Строев // Сохранение репродуктивного потенциала подростков : сб. науч. ст. / под ред. Ю. А. Гуркина. СПб., 2001. – С. 140–141.
4. Исмаилов С. И. и др. Частота и этиология различных форм гиперкортицизма в детском, подростковом и юношеском возрасте по данным ретроспективного анализа // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 44.
5. Лундина Г.В. Пубертатно – юношеский диспитуитаризм / Г.В. Лундина, И.П. Корюкина, Л.В.Софронова. – Пермь., 2003.
6. Содержание лептина и липидов у юношей с пубертатно – юношеским диспитуитаризмом / А.Ф. Вербовой // Балтийский форум современной эндокринологии. – Санкт – Петербург, 1 – 2 июня 2008. – С. 94.
7. Терещенко И. В., Кривощекова О. Ю. Состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у больных пубертатно-юношеским диспитуитаризмом //Пробл. эндокринол. – 2000. – Т. 46. – №. 5. – С. 18.
8. Acute insulin infusion decreases plasma ghrelin levels in uncomplicated obesity / F. Leonetti, G. Iacobellis, M. C. Ribaudo, A. Zappaterreno, C. Tiberti, C. V. Iannucci, E. Vecci, U. Di Mario // Regul. Pept. 2004. – Т. 122, № 3. – С. 179–183.
9. Dietz W. H. Overweight in childhood and adolescence / W. H. Dietz // N. Engl. J. Med. 2004. – Т. 350, № 9. – С. 855–857.
10. Effects of growth hormone (GH) on ghrelin, leptin and adiponectin in GH-deficient patients / B. Eden Engstrom, P. Burman, C. Holdstock, F. A. Karlsson // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. – Т. 88, № 11. – С. 5193 –5198.
11. Estepa, A. Megia, J, Soler, I. Simon, C. Richart, M. J. Gomez // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2003. – Т. 63, № 3. – С. 329–335.
12. Stroev I. I. et al. [The clinical pathophysiology of the early metabolic syndrome: pathogenetic roles of juvenile dyspituitarism, connective tissue dysplasiae and autoimmune thyroiditis] //Patologicheskaia fiziologiia i eksperimental'naia terapiia. – 2010. – №. 3. – С. 3–14.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

4.14. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Определение

Несахарный диабет(НД) –тяжёлое хроническое гетерогенное заболевание, имеющее в своей основе дефект синтеза, секреции или действия вазопрессина (ВП), что приводит к потере почками способности реабсорбировать и концентрировать мочу.Своим названием – НД (diabetesinsipidus) – заболевание обязано Томасу Уиллису, который в 1674 г. обратил внимание на то, что у ряда больных с клиническими появлениями сахарного диабета (СД) – полиурией, отсутствует сладкий привкус мочи (insapo – не сладкий, лишённый вкуса).

Эпидемиология

НД является относительно редким эндокринным заболеванием, однако встречается чаще других нейроэндокринных болезней. Частота НД составляет 1 вновь выявленный случай на 1 млн. населения. По данным международной базы данных (2004), распространенность НД в различных популяциях составляет от 0, 001–0, 01%. По данным Г.А. Мельниченко (2005), заболеваемость НД составляет 1 случай на 25 тыс. человек. По данным Н.Т. Старковой (2007), среди больных, госпитализированных в соматические стационары, НД встречается с частотой 1:15–17 тыс. В России число больных НД составляет примерно 22 тыс. человек (Дзеранова Л.К. 2006; Дедов И.И. 2008).Удельный вес НД среди других заболеваний эндокринной системы составляет 0,7–0, 8% (Дедов И.И.2009). Распространённость НД в РУз – 0, 01%, что сопоставимо с распространённостью НД в мире. На сегодняшний день абсолютное количество пациентов с НД в РУз – 2373 человек (по данным ОЭД) и удельный вес НД среди других эндокринных патологий составляет 0, 37%.

Заболевание у мужчин и женщин встречается с одинаковой частотой 1:1, с незначительным преобладанием его у мужчин, в основном в возрасте 20–40 лет.В большинстве случаев НД манифестирует в возрасте 12–15 лет и характеризуется острым началом. По другим данным, медиана возраста начала НД в среднем составляет 21 год. У наблюдаемых нами больных НД у мужчин манифестировал в возрасте 12–17 лет, т.е. в более молодом возрасте, и у женщин в возрасте 30–39 лет, т.е. в более зрелом возрасте, что соответствует литературным данным, согласно которым дебют заболевания чаще приходится на 2-ю и 3-ю декаду жизни [4, 5].По нашим данным заболевание встречалось с незначительным преобладанием у женщин, что объясняется особенностями женского организма (т.е. цикличность гормональных изменений во временном аспекте) [4, 5].У детей НД встречается с частотой 1:40000, причем в любом возрасте, даже в период новорождённости, однако официально диагноз может быть выставлен, только с 3-х лет. Врождённые формы НД, по данным литературы, встречаются очень редко – от 1 до 5% случаев, преимущественно у лиц мужского пола. Это заболевание наследуют 1% детей от матерей, страдающих НД.

Классификация

Общепринятой классификации НД нет, и обычно в диагнозе находят отражение лишь форма или указание на провоцирующий фактор заболевания. На сегодняшний день различают 4 формы НД, которые имеют свои нозологические формы в зависимости от этиологического фактора и патогенетических механизмов развития:

1. Центральный (ЦНД) – нейрогенный, церебральный, гипоталамический, гипофизарный, нейрогипофизарный – дефицит ВП;
2. Нефрогенный (ННД) – почечный, ВП-резистентный (нечувствительность рецепторов почек к ВП);
3. Гестагенный (ГНД) – дефицит ВП в течение беременности из-за повышенного его распада и ускоренного метаболизма;
4. Первичная полидипсия (ПП): дипсогенная – патологическая жажда и психогенная – компульсивное желание потребления жидкости, не обусловленное отклонениями секреции, доставки и чувствительности рецепторов к АДГ.

Л.К. Дзеранова и соавт. (2006) к четырем известным формам относят ещё несколько состояний, для которых характерна гипотоническая полиурия:

- функциональный: у детей до года; повышение активности фосфодиэстеразы 5 типа, приводящее к быстрой дезактивации рецептора к ВП;
- ятрогенный: рекомендации врачей пить больше жидкости, бесконтрольный приём диуретиков, приём препаратов, нарушающих действие ВП (демеклоциклин, препараты лития, карбамазепини др.).

По тяжести течения НД различают 3 степени (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. 2008):

- лёгкая степень – выделение до 6–8 л мочи/сутки без лечения;
- средняя – выделение 8–14 л мочи/сутки без лечения;
- тяжёлая – выделение более 14 л мочи/сутки без лечения.

По степени компенсации (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. 2008) различают:

- компенсацию: на фоне приёма адекватной дозы препаратов жажда и полиурия не беспокоят;
- субкомпенсацию: на фоне приёма адекватной дозы препаратов бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
- декомпенсацию: жажда и полиурия сохраняются на фоне приёма максимально возможных доз препаратов.

Этиология НД.

Причины возникновения ЦНД. Различают первичную и вторичную формы.

Первичные нарушения ГГО представляют собой идиопатическую, врождённую и синдром Вольфрама (или синдром DIDMOAD). По данным литературы, примерно у 1/3 пациентов этиология ЦНД остаётся невыясненной («идиопатический НД»). При идиопатическом ЦНД в супраоптических и паравентрикулярных ядрах уменьшается количество нейронов. В части случаев идиопатический ЦНД может быть проявлением лимфоцитарного гипофизита. Известно, что лимфоцитарный гипофизит чаще встречается при недостаточности гипофиза различной этиологии, и МРТ-исследование позволяет выявить изменения в ГГО в виде синдрома пустого турецкого седла (СПТС), утолщения ножки гипофиза и т.д. Как правило, эти изменения сопровождаются гормональными дисфункциями и в большинстве случаев в крови выявляются антитела к ВП-секретирующим клеткам гипоталамуса. Врождённые (наследственно-генетические) формы НД наследуются по аутосомно-доминантному типу, начало заболевания отсрочено. Синдром Вольфрама (DIDMOAD – аббревиатура от diabetesinsipidus – НД, diabetesmellitus – СД, opticatrophy – атрофия зрительного

нерва, sensorineuraldeafness – глухота) – является редким нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-рецессивным типом наследования (ядерный ген картирован на коротком плече 4 хромосомы в положении 16). ЦНД является одним из компонентов DIDMOAD синдрома или синдрома Вольфрама, который был описан впервые WolframD.J. в 1938 г. у 4 сибсов и H. Forssman в 1945 г. По данным T.G. Barret, частота DIDMOAD-синдрома в Великобритании составляет 1 случай на 770 тыс. населения. Различают два варианта данного синдрома – полный, когда имеются все проявления, и неполный, при котором НД нередко сочетается с одним из проявлений заболевания.

Наиболее распространёнными являются **вторичные (приобретённые) формы ЦНД,** вызванные недостаточностью секреции ВП, причинами развития которых могут быть:

неопластические образования ГГО и головного мозга (микро- и макроаденомы гипофиза, краниофарингиома, герминома, пинеалома, менингиома, глиома), метастазы рака лёгких, молочной железы;

- внутричерепная гипертензия, СПТС, облучение;
- вирусно-инфекционные и аутоиммунные заболевания (грипп, малярия, эпидемический паротит, коклюш, ревматизм, скарлатина, энцефалит, базальный менингит, саркоидоз, туберкулёз, гранулематоз, гистиоцитоз-Х, синдром Хенда-Шюллера–Крисчена, сифилис, СПИД). Также внутриутробное поражение TORCH-инфекциями (ЦМВ, ВПГ, Toxoplasmagondii) при передаче вируса от матери к плоду;
- оперативные вмешательства на ГГО, при этом ЦНД может быть транзиторным или постоянным;
- недостаточность секреции АДГ может быть следствием аневризмы сосудов мозга, кровоизлияний, ишемического некроза гипофиза и его воронки после родов, сопровождающихся сильным кровотечением (синдром Шихана);
- психические, физические и травмы ЦНС (ЧМТ – сотрясение, ушиб головного мозга, родовые травмы, электротравмы);
- токсические поражения ЦНС, действиелекарственных препаратов (литий, кальций, гентамицин, изофосфамид, метициклин, колхицин, винбластин, демеклоциклин, глибурид, ацетогексамид, толазамид, фенитоин, норадреналин, фуросемид, этакриновая кислота, осмотические диуретики, амфотерицин-Б, офлоксацин) и алкоголя.

Причины возникновенияННД. При этомнаблюдается нечувствительность рецепторов почек к ВП при нормальной выработке гормона из ГГО. ННД бывает врождённым и приобретённым.

Врождённый ННД встречается значительно реже, имеет генетическую природу, однако клиническая картина не зависит от типа генетического нарушения. Известны две причины врождённого ННД:

мутация гена V2-рецептора (Х-сцепленный). При мутации не происходит связи этого рецептора с гормоном, и жидкость остаётся в канальце, что приводит к повышенному выделению воды и вторично к полидипсии. При Х-сцепленном варианте чаще болеют мальчики. У женщин-носительниц мутантного гена симптомы заболевания выражены умеренно, проявляются полиурией, полидипсией и часто возникают в периоды эмоционального, физического напряжения и во время беременности;

- мутация гена водного канала аквапорина–2 (AQP–2). Определена мутация в хромосоме 12, обусловливающей наследование данного заболевания по аутосомно-рецессивному типу. При этом выявляется дефект AQP–2, что приводит к нарушению слияния водных каналов с плазматической мембраной и не позволяет перемещаться воде по осмотическому ингредиенту из просвета канальцев в кровеносное русло.
- Приобретённый ННД может быть:
- органическим и встречаться при пиелонефрите, гидронефрозе, нефросклерозе, поликистозе почек, обструкции мочеточников, амилоидозе, миеломе и саркоидозе;
- «диетическим» – ограничение приёма поваренной соли и белка, гиперкальциемии и гипокалиемии;
- ятрогенным вследствие приёма следующих лекарственных средств: препараты лития (высокие концентрации лития свыше 10 ммоль/л угнетают аденилатциклазную систему), кальция, гентамицина, изофосфамида, метициклина, колхицина, винбластина, демеклоциклина, глибурида, ацетогексамида, толазамида, фенитоина, норадреналина, фуросемида и этакриновой кислоты, осмотических диуретиков, амфотерицин-Б, офлоксацина и алкоголя. Проявления ННД обычно исчезают при отмене препарата или коррекции метаболических нарушений. Однако длительный приём вышеперечисленных препаратов часто приводит к необратимому ННД.
- **При ГНД** наблюдаются нарушения в процессах осморегуляции вследствие изменения гормонального профиля, в частности, повышения уровня хорионического гонадотропина и разрушения АДГ в крови плацентарными ферментами, например, цистиниламинопептидазой. Полиурия возникает в последнем триместере. ГНД (транзиторный или в дальнейшем стабильный) может быть также связан со снижением осмолярного порога жажды, что усиливает потребление воды, «разводит» плазму и снижает уровень ВП. Таким образом, выявление НД только в период беременности может свидетельствовать либо о транзиторной инактивации нормально секретированного ВП, либо о существовании ранее скрыто протекавшего нарушения секреции АДГ. Зачастую данная форма встречается, прежде всего, у лиц с наследственной формой заболевания. Более того, необходимо помнить, что у женщин с ГНД также имеет место снижение центральных резервов АДГ или снижение чувствительности канальцев почек к ВП.

Первичная полидипсия (ПП): патологическая жажда и компульсивное желание потребления жидкости, не обусловленное отклонениями секреции и чувствительности рецепторов почек к ВП. Это состояние наблюдается при депрессии, психозах, умственной отсталости, эпилепсии, алкоголизме, нервной анорексии, булимии, неврастении, истерии, психопатиях, маниакальной шизофрении. При ПП первичным нарушением является умышленное и длительное потребление большого количества жидкости, на фоне которого развивается вторичная полиурия. Психогенная форма отличается от других форм НД проявлением клинических признаков только в дневное время и при психических, эмоциональных нагрузках. У больных порог ОК для появления жажды становится более низким, чем для запуска секреции АДГ (в норме наоборот). ПП включает в себя дипсогенную (патологию центра жажды) и психогенную (дебют или проявления неврозов, маниакального психоза и шизофрении). Психогенная полидипсия отмечена у

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

6–20% психически больных, чаще наблюдается у европеоидов, 60–80% случаев приходится на женщин инволюционного и старшего возраста, но детский и подростковый возраст также представляет собой благоприятную почву для её возникновения. Катамнестические исследования Е.В. Любова свидетельствуют о стабильности симптомов психогенной полидипсии у 75% больных хронической (в течение 5–15 лет) шизофренией, до 20% смертей больных с шизофренией объясняются водной интоксикацией.

Патогенез

В основе заболевания лежит нарушение секреции или действия антидиуретического гормона(АДГ или ВП)на V2 рецепторы клеток собирательных трубочек почек. Впервые выделил и расшифровал структуру ВП американский биохимик Винсент де Виньо в 1954 г., за что ему была присуждена Нобелевская премия. ВП представляет собой нанопептид с циклической структурой, состоящий из 6 аминокислот, замкнутых в кольцо с боковой цепью из 3 аминокислот. Его циклическое строение определяется окислением 2-х цистеиновых радикалов, в результате которого образуются дисульфидные мостики, замыкающие 6 аминокислот в кольцо. Антидиуретическая активность ВП зависит от наличия в 8-м положении аминокислотных остатков аргинина (рис. 4.14.1.).

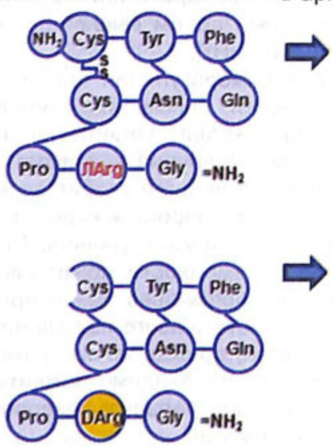


Рис. 4.14.1. Структура ВП

Изменения в циклической структуре, нарушающие дисульфидную связь, инактивируют ВП (например при беременности – ВП аминаза, при заболеваниях печени – глютатион-трансаминаза разрушают дисульфидные мостики). По сравнению с природным ВП, синтетический обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая большей антидиуретической активностью, а также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для аргининаминопептидазы плаценты, т.е. его можно применять при гестагенном типе НД), что обусловлено изменениями в структуре молекулы десмопрессина: дезаминирование 1-цистеина (отсутствие аминогруппы в положении 1) и замена в 8-м положении Л-аргинина на Д-аргинин.

АДГ синтезируется в нервных терминалях нейронов магноцеллюлярной системы: паравентрикулярных и супраоптическихядрах гипоталамуса.Затем по ножке гипофиза ВП в комплексе с транспортным белком нейрофизином в виде гранул мигрирует и накапливается в задней доле гипофиза – нейрогипофизе, откуда по мере надобности путём экзоцитоза в комплексе с нейрофизином выделяется в системный кровоток и портальную систему ГГО.

Нормальный синтез и секреция ВП возможны только при целостности анатомически-функционально единой системы, состоящей из: 1) супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, 2) нервных путей, соединяющих эти ядра с нейрогипофизом, и 3) нейрогипофиза (рис. 4.14.2.).

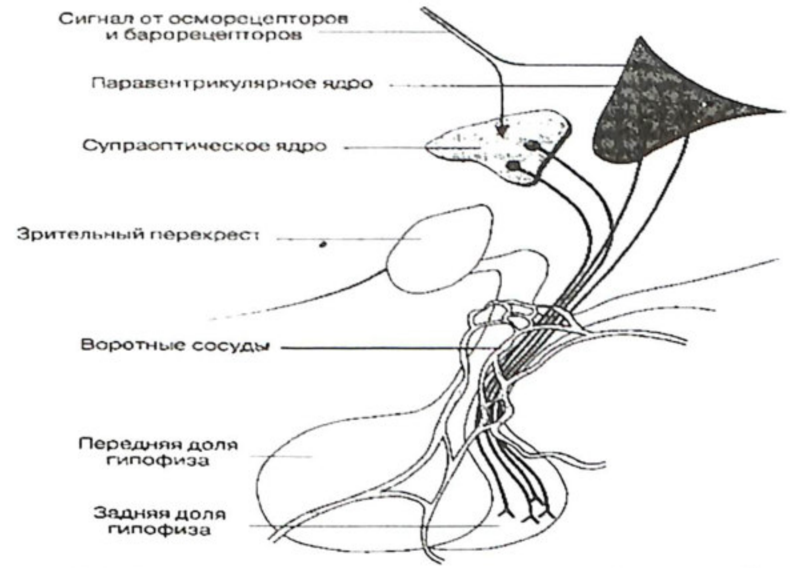


Рис. 4.14.2. Анатомия гипоталамуса и задней доли гипофиза – вид сбоку

Действие ВП опосредуется рецепторами, сопряжёнными с белком на мембране клеток-мишеней. Известно 3 подтипа рецепторов к ВП – V1, V2, V3. Водный баланс регулируется через V2 рецепторы. После попадания в кровь ВП связывается с V2-рецептором (рецептор к вазопрессину 2-го типа) в собирательных канальцах почек, увеличивая их проницаемость для воды (происходит «встраивание» ВП-чувствительных водных каналов-аквапоринов–2 (AQP–2) в апикальную клеточную мембрану) и обеспечивая реабсорбцию из просвета канальца обратно в кровеносные сосуды мозгового вещества почек. Таким образом, моча становится более концентрированной и уменьшается её объём (антидиурез). В результате реабсорбированная моча не выводится, понижая осмолярность крови(ОК) и способствуя поддержанию как объёма циркулирующей крови (ОЦК), так и общего объёма жидкости в организме. Регуляция общего баланса воды необходима для поддержания нормальных значений ОК, составляющей от 280 до 295 мосм/л. В этих пределах баланс воды устанавливается в основном за счёт изменения уровня почечной экскреции воды и почечного концентрационного механизма. Экскрецию или задержку Na и воды почками контролируют гормональные (АДГ) и негормональные факторы – предсердный натрийуретический пептид, альдостерон, простагландины, ангиотензин–2 и др. Секреция ВП в кровоток или цереброспинальную жидкость контролируется специфическими осморецепторами гипоталамуса и опосредуется афферентными волокнами, идущими от барорецепторов левого предсердия, каротидного синуса и дуги аорты, которые высоко чувствительны к изменениям ОК, ОЦК и артериального давления (АД). Обе системы активируются при повышении или снижении ОК, в результате усиливается или тормозится секреция ВП. Осморецепторы гипоталамуса избира-

тельно чувствительны к ионам Na и к колебаниям ОК – её сдвиг всего на 1% приводят к заметным изменениям секреции АДГ. Барорецепторная система весьма чувствительна к изменениям АД, и снижение ОЦК на 5–10% стимулирует секрецию АДГ.

Клиническая картина

Основные клинические проявления всех 4-х форм НД абсолютно идентичны. Это сильная жажда(гипердипсия), сухость во рту(ксеростомия), обильное и частое мочеиспускание разбавленной мочи(полиурия), обильное питьё (полидипсия). Пациенты склонны постоянно пить воду. Постоянная жажда и сухость – стойкие симптомы, даже после употребления большого количества воды. У пациентов в результате обильного мочеизнурения (3, 0–20, 0 л) в течение суток, мочевой пузырь увеличивается в объеме, растягиваясь, гипертрофируется и опускается (цистоптоз).При этом возникает обезвоживание организма, что проявляется сухостью кожи, слизистых и языка, отсутствием слюно- и потоотделения, снижением массы тела, слабостью, усталостью, утомляемостью, головными болями, тахикардией, повышением температуры тела, снижением АД, тошнотой, рвотой, раздражительностью, болями в области сердца, психическими реакциями и коматозным состоянием. Пациенты вынуждены просыпаться 10–20 раз за ночь, что влечёт за собой снижение качества жизни, нарушения сна, депрессию, неврозы, психозные состояния. В результате обильного приёма жидкости желудок увеличивается в объёме, растягивается и опускается (гастроптоз), присоединяются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, снижается слюноотделение, желудочная секреция и аппетит. У женщин иногда возникает нарушение менструального цикла, у мужчин – снижение либидо и потенции. В результате развиваются эндокринно-соматические осложнения и ранняя инвалидизация.

Особенности НД у младенцев и у детей раннего возраста

Холодные руки и ноги, переполненные памперсы, диарея, сухость кожи, снижение массы тела, жар, безутешный плач, рвота. Дети отстают в физическом и умственном развитии. У детей одним из начальных признаков НД является необъяснимая никтурия – частые позывы к мочеиспусканию во время сна и энурез – ночное недержание мочи. Нарушение режима сна в таких случаях может привести к усталости, раздражительности, проблемам с концентрацией внимания.

Диагностика

Диагностика и дифференциальная диагностика основываются на 4-х этапах исследования:

1) Подтверждение наличия гипотонической полиурии. Полиурия – выделение мочи более 2 л/сутки или более 40 мл/кг/сутки с относительной плотностью мочи(ОПМ) менее 1005 г/л в анализах мочи по пробе Зимницкого(в норме ОПМ=1010–1028 г/л)или осмоляльности мочи (ОМ) менее 600 мОсм/л в наиболее концентрированной моче. Нормальные значения осмоляльности плазмы крови – 280–300 мОсм/кг, мочи – 600–1200 мосм/кг. ОК и ОМ вычисляют следующим образом:

ОК=2 x (K+Na) + глюкоза + мочевина + 0, 03 x общий белок.

ОМ=2 последние цифры ОПМ x 33,3;

2) **Исключение наиболее распространённых причин полиурии-полидипсии.** Дифференцируют с заболеваниями, в главной симптоматике которых может быть полиурия: сахарный диабет (СД), стероидный, бронзовый, почечный диабет, хронический пиелонефрит, ХПН в стадии компенсаторной полиурии и т.д.Следует помнить, что присутствие в моче 1% глюкозы повышает удельный вес на 0, 037, а 1% белка – на 0, 00026. При СД полиурия не столь велика как при НД, а моча гипертоническая. В крови – гипергликемия. При сочетании СД и НД глюкозурия увеличивает концентрацию мочи, но даже при большом содержании в ней сахара ОПМ снижена.

Определение содержания ВП в крови (норма 2–2,5 пг/мл) и моче также помогает дифференциальной диагностике НД, но этот анализ делают не во всех лабораториях, так как это слишком дорого, долго и требуется редко – только для выявления частичных форм заболевания (как ЦНД, так и ННД) и при неоднозначных показателях ОК и ОМ.

В постановке диагноза ПП может помочь определение уровня мочевой кислоты в крови: при ПП его уровень обычно меньше 5 ммоль/л, а при ЦНД – выше, так как нарушение действия ВП на почки приводит к нарушению выведения мочевой кислоты.

3) Дегидратационный и десмопрессиновый тест. Дегидратационный тест (проба с сухоядением или с ограничением жидкости) считается «золотым стандартом» дифференциальной диагностики НД. Существует несколько модификаций этой пробы: протокол пробы по G.L. Robertson (2001), 8-часовая проба, проба с сухоядением, тест Миллера. Чувствительность и специфичность дегидратационного теста при правильном его проведении составляет около 95%. Принцип данного теста состоит в том, чтобы добиться физиологической стимуляции секреции ВП на повышение ОК, что в свою очередь ведёт к максимальному концентрированию мочи. В идеале в конце дегидратационного теста в случае подтверждения наличия НД проводится *десмопрессиновый тест* (вводят 1 мкг препарата п/к, в/м или интраназально), который отражает чувствительность почек к ВП, позволяя дифференцировать ЦНД и ННД.

4) **Активный поиск причин.** После установления типа полиурии очень важны данные анамнеза: возраст начала заболевания, его продолжительность, наличие больных родственников, постоянство симптомов, предпочтительная температура напитков, наличие ЧМТ, признаков гипопитуитаризма, либо объёмного образования в головном мозге. Поскольку ЦНД в 13, 6% может быть первым и единственным симптомом опухолевого поражения ГГО, важную информацию дает использование такого чувствительного метода топической диагностики, как МРТ. МРТ «видит» запасы ВП в виде гиперинтенсивного свечения нейрогипофиза при T1 изображениях, которое дают многочисленные везикулы, содержащие гормон.В норме и при ПП на МРТ определяется характерный гиперинтенсивный яркий сигнал в форме полумесяца от нейрогипофиза, что связывается с содержащимися в нём везикулами гормона ВП **(рис. 4.14.3.А.).** У пациентов с НД отсутствует гиперинтенсивный сигнал свечения от нейрогипофиза, так как нарушены синтез, секреция, транспортировка и накопление гормона ВП в ГГО. **(рис. 4.14.3. Б.).** У некоторых наблюдаемых нами больных с ЦНД с повышенной интенсивностью задней доли гипофиза при установлении диагноза, эта особенность исчезла в отдаленном периоде наблюдения.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

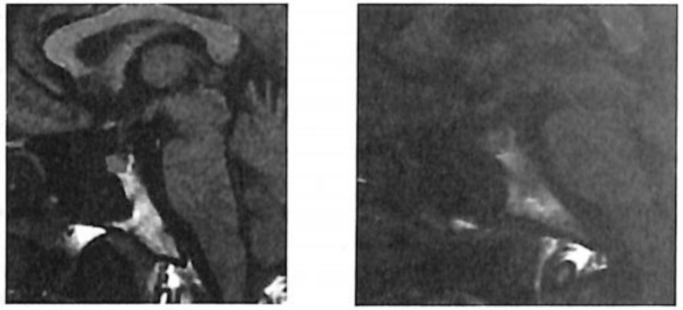


Рис. 4.14.3. МРТ гипофиза: в норме присутствует гиперинтенсивность от нейрогипофиза (А); при ЦНД – отсутствие гиперинтенсивного сигнала – свечения от нейрогипофиза (Б).

Пациенты с НД должны по стандартам подвергаться следующим клиническим обследованиям:

- Общий анализ крови. Общий анализ мочи.
- Проба по Зимницкому: соотношение дневного и ночного диуреза, ОПМ в течение суток каждые 3 часа.
- Электролитный и биохимический анализ крови: натрий, калий, магний, кальций, общий белок, мочевина, креатинин.
- Исследование уровня глюкозы в крови.
- МРТ головного мозга с охватом гипофиза для диагностики причин ЦНД.
- Нейроофтальмологическое исследование с проведением офтальмоскопии (с исследованием глазного дна), периметрии Голдмана (определение полей зрения) и остроты зрения.
- ЭКГ, УЗДГ сосудов головного мозга.
- Консультация уролога, УЗИ почек, для диагностики причин ННД.

Лечение:

При лечениипервым образом устраняются причинные факторы возникновения НД, затем в зависимости от формы заболевания применяется медикаментозное лечение.

При ЦНД применяют пожизненную заместительно-гормональную терапию препаратами АДГ интраназально: десмопрессин, де-воид, пресайнекс по 1–2 капле 2–3 раза в сутки и минирин 0, 1 по 1–2 таблетки 2–3 раза в день внутрь за 30 минут до еды.

При ННД:

1. Этиотропная и посимптомная терапия, улучшающая функцию почек.
2. Ограничение соли (<2г/сут).
3. Гидрохлортиазид в дозах 25–50 мг/сутки, при первичной форме ННД. Тиазидные диуретики блокируют реабсорбцию хлорида в дистальных извитых канальцах и тем самым снижают содержание натрия в крови. В ответ на снижение концентрации натрия реабсорбция воды в проксимальных отделах нефрона усиливается, а объём жидкости, поступающей в собирательные трубочки, уменьшается. Ограничение потребления соли усиливает эффект тиазидных диуретиков.

4. Ибупрофен 600–800 мг/сутки, индометацин 25–75 мг/сутки при первичной форме ННД.НПВС (ингибиторы синтеза простагландинов) уменьшают поступление растворённых веществ в дистальные канальцы, снижая объём и увеличивая ОПМ.

Следует отметить, что эффективного метода лечения ННД не разработано. Лечение тиазидными диуретиками и НПВС не является патогенетическим, но позволяет уменьшить объём мочи и жажду у большинства пациентов. К сожалению, эти препараты не так эффективны, и объём диуреза редко снижается более чем на 50% от первоначальных значений. Много вопросов вызывает также безопасность такой продолжительной терапии, поскольку и тиазидные диуретики, и препараты группы НПВС обладают рядом побочных эффектов.

При ГНД рекомендуется свободный питьевой режим. При полиурии > 2 литров в сутки назначается заместительно-гормональная терапия препаратами ВП. Остальное лечение по результатам инструментально-лабораторных исследований согласованно с акушер-гинекологом.

При ПП:

1. Психотерапия и психотропные препараты.
2. Ограничение или фиксированный приём жидкости.
3. Карбамазепин 200–400 мг/сутки 1 месяц (при отсутствии положительной динамики препарат не рекомендуется).
4. Прерывистое назначение препаратов АДГ.

Прогноз

Прогноз для жизни при НД в общем удовлетворительный при условии достижения компенсации НД и при обеспеченности больных препаратами АДГ. Пациенты с НД всегда должны быть под наблюдением врача-эндокринолога, вовремя, без перерыва применять лекарственные препараты, придерживаться здорового образа жизни, избегать психических и физических нагрузок. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение важно для профилактики растяжения мочевого пузыря и мочеточников, гидронефроза, которые могут развиться у больных с длительной полиурией и приводить к развитию ННД. Больному НД рекомендуется свободный водный режим. При всех формах НД рекомендовано ограничение поваренной соли до 5–6 г/сутки. В рацион включают овощи, фрукты, соки, молоко, молочнокислые продукты; для утоления жажды рекомендуют фруктовые напитки, компоты. Необходимо избегать условий, при которых имеется затруднение в снабжении водой (прогулки в безводной местности и др.), так как ограничение приема жидкости может привести к выраженному обезвоживанию организма (в связи с продолжающимся обильным диурезом) и резкому ухудшению состояния больного.

Профилактика

Придерживаться здорового образа жизни. Избавиться от вредных привычек (употребление спиртных напитков, курение). Избегать нервно-психических и физических травм. Своевременная диагностика и лечение острых и хронических вирусно-инфекционных заболеваний, черепно-мозговых травм (в том числе родовых и внутриутробных), образований мозга и гипофиза. Не применять токсические (вредно действующие на головной мозг и почки)лекарственные препараты без рекомендаций врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов А.В. МРТ гипоталамо-гипофизарной системы в диагностике эндокринных заболеваний. – М., 2008. – 125 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев. В.В. Эндокринология. – М., 2008. – 432 с.
3. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения // Леч. врач. – 2006. – №10. – С. 42–47.
4. Каримова М.М. Частота и клинические особенности несахарного диабета по г. Ташкенту. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. г. Ташкент, 2011.
5. Каримова М.М., Халимова З.Ю., Мухаммедов Т.М., Царёва В.Э. Распространённость несахарного диабета среди населения г.Ташкента. Международный эндокринологический журнал –Украина, 2011.-№6 (38).-с. 48–51.
6. Каримова М.М., Халимова З.Ю., Файзуллаев Р.Б., Холова Д.Ш., Насырова Х.К., Абдуллаева Ш.У. «Особенности клиники и диагностики послеоперационного несахарного диабета». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. 161–165 стр., №6, 2014г.
7. Каримова М.М., Халимова З.Ю., Холова Д.Ш., Насырова Х.К. «Клинический случай несахарного диабета у больного с синдромом Вольфрама». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. 2014 – №6. – С.165–167.
8. Любов Е.В. Полидипсия: старая – новая проблема психиатрии // Мед. газета. – 2005. – №69 (7 сент.). – С. 10–11.
9. Мёллер Т.Б. Райф Э. Норма при КТ- и МРТ-исследованиях/ Пер.с англ.: Под общ. ред. Г.Е.Труфанова, Н.В. Марченко. – М., 2008. – С. 97–107.
10. Чарногурский Г., Кейрес Т.А. Несахарный диабет // Доказательная эндокринология: Руководство. – М., 2009. – С. 72–75.
11. Эндокринология: Национальное руководство; Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2009. – 1072 с.
12. Aleksandrov N., Audibert F., Bedard M.J., Mahone M., Goffinet F., Kadoch I.J.Gestational diabetes insipidus: a review of an underdiagnosed condition // J. Obstet Gynaec. Canad. – 2010. – T. 32, №3. – C. 225–231.
13. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management // Endoocr. Pract. – 2009. –T. 15, №4. – C. 377–382.
14. Barret T.G, Bundey S.E, Macleod A.F. Neurodegeneration and diabetes: UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome // Lancet. – 2006. – T. 346. – C. 1458–1463.
15. Bendz H., Aurell M. Drug-induced diabetes insipidus //Drug safety. – 1999. – T. 21. – №. 6. – C. 449–456.
16. Bichet D. G. Nephrogenic diabetes insipidus //Advances in chronic kidney disease. – 2006. – T. 13. – №. 2. – C. 96–104.
17. Ganie M.A. Laway B.A., Nisar S., Wani M.M. et al. Presentation and clinical course of Wolfram (DIDMOAD) syndrome from North India // Diabet. Med. – 2011. – №4. – C. 1464–1491.
18. Ghirardello S. et al. The diagnosis of children with central diabetes insipidus //Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. – 2007. – T. 20. – №. 3. – C. 359–376.
19. Kanno K. et al. Urinary excretion of aquaporin–2 in patients with diabetes insipidus //New England Journal of Medicine. – 1995. – T. 332. – №. 23. – C. 1540–1545.
20. Kim G. H. et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin–2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel //Journal of the American Society of Nephrology. – 2004. – T. 15. – №. 11. – C. 2836–2843.
21. Leger J. et al. Thickened Pituitary Stalk on Magnetic Resonance Imaging in Children with Central Diabetes Insipidus 1 //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – T. 84. – №. 6. – C. 1954–1960.

22. Lupi A., Manetti L., Raffaelli V., Lombardi M., Cosottini M. et al. Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hypophysitis: a Short Review // J. Endocrinol Invest. – 2011. – T. 54, №3. – C. 1590–1592.
23. Maghnie M. Diabetes insipidus //Hormone Research in Paediatrics. – 2004. – T. 59. – №. Suppl. 1. – C. 42–54. Morello J. P., Bichet D. G. Nephrogenic diabetes insipidus //Annual Review of Physiology. – 2001. – T. 63. – №. 1. – C. 607–630.
24. Majzoub J. A., Srivatsa A. Diabetes insipidus: clinical and basic aspects //Pediatric endocrinology reviews: PER. – 2006. – T. 4. – C. 60–65.
25. Nishioka H. et al. Two cases of lymphocytic hypophysitis presenting with diabetes insipidus: a variant of lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis //Surgical neurology. – 1996. – T. 46. – №. 3. – C. 285–290.
26. Richards G.E., Thomsett M.J., Boston B.A., Dimeglio L.A., Shulman D.I., Draznin M.Natural History of Idiopathic Diabetes Insipidus //J. Pediatr. – 2011. – №16. – C. 5491–5493.
27. Robertson G. L. Diabetes insipidus //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 1995. – T. 24. – №. 3. – C. 549–572.
28. Rodriguez Ortega P., Morales Pèrez F., Hernández Lavado R., Esteban Durán E.M. et al. Suprasellar mass and diabetes insipidus A case of lymphocytic infundibuloneurohypophysitis self-limited with steroids // Endocrinol. Nutr. – 2010. – T. 57, №3. – C. 121–122.
29. Sands J. M., Bichet D. G. Nephrogenic diabetes insipidus //Annals of internal medicine. – 2006. – T. 144. – №. 3. – C. 186–194.
30. Sato N., Sze G., Endo K. Hypophysitis: endocrinologic and dynamic MR findings //American journal of neuroradiology. – 1998. – T. 19. – №. 3. – C. 439–444.
31. Stone K. A. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus //The Journal of the American Board of Family Practice. – 1999. – T. 12. – №. 1. – C. 43–47.
32. Strom T. M. et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein //Human molecular genetics. – 1998. – T. 7. – №. 13. – C. 2021–2028.
33. Woelk J.L, Dombroski R.A, Brezina P.R. Gestational diabetes insipidus HELLP syndrome and eclampsia in a twin pregnancy a case report // J. Perinatol. – 2010. – T. 30, №2. – C. 144–114.
34. Yamazaki M., Sato A., Nishio S., Uehara T., Komatsu M. Transient polyuria related to central diabetes insipidus caused by lymphocytic infundibulo-neurohypophysitis in a patient treated for Graves' disease // Intern. Med. – 2010. – T. 49, №17. – C. 1885–1890.
35. Prevalence and incidence for diabetes insipidus: US Census Bureau, International Data Base, 2004 // http:/www./ wrongdiagnosis.com/d/diabetes insipidus/stats-country. htm (accessed on 01.10.2008).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

4.15. ОЖИРЕНИЕ

Определение

Это заболевание, характеризующееся избыточным развитием жировой ткани. Чаще ожирение возникает после 40 лет, преимущественно у женщин. Ожирение – частая причина нарушений менструального цикла (олиго-/аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения) и бесплодия как следствие хронической ановуляции Частота бесплодия у женщин с ожирением составляет 33, 6% по сравнению с 18, 6% женщин с нормальной массой тела.

Эпидемиология

Согласно данным ВОЗ – 30 % жителей Земли имеют избыточную массу тела (ИзМТ).Ожирение серьезная проблема, особенно для лиц женского пола, среди которых его частота превалирует в 1,5–2 раз выше, чем у мужчин.

Принципиально важен тот факт, что у значительной части пациентов ожирение является предиктором развития метаболического синдрома (МС), а кардиометаболические эффекты адипоцитов могут ускорять развитие сердечно-сосудистого континуума на всех его этапах.

Связь между ожирением и артериальной гипертензией (АГ) была убедительно доказана во многих исследованиях. Фремингемское исследование с участием >1 млн. человек показало, что у лиц среднего возраста с избыточной МТ вероятность развития АГ на 50 % выше, чем среди тех, кто не страдает ожирением. Увеличение индекса МТ (ИМТ) сопровождалось достоверным повышением систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), причем на каждые лишние 4, 5 кг веса приходилось увеличение САД на 4, 4 мм рт.ст. у мужчин и на 4, 2 мм рт. ст. у женщин.

Классификация

Классификация ВОЗ (1997), основанная на ИМТ на сегодняшний день принята и широко используется во всем мире и считается наиболее удобной (Таблица 4.15.1).

Таблица 4.15.1.

Классификация избыточной массы у взрослыхв зависимости от ИМТ по ВОЗ (1997 г.)

Классификация	ИМТ (кг/м²)	Вероятность сопутствующего заболевания
Недостаточная масса	<18, 5	Низкая (но риск других клинических проблем увеличивается)
Нормальный диапазон	18, 5–24, 9	Средняя
Избыточная масса	=25, 0	
Пред-ожирение	25, 0–29, 9	Увеличена
Ожирение класс I	30, 0–34, 9	Умеренно увеличена
Ожирение класс II	35, 0–39, 9	Значительно увеличена
Ожирение класс III	>40, 0	Очень увеличена

Этиология

Основным фактором, приводящим к развитию ожирения, является нарушение энергетического баланса, заключающееся в несоответствии между энергетическими поступлениями в организм и их затратами. Наиболее часто ожирение возникает вследствие переедания, но может происходить из-за нарушения контроля расхода энергии. Несомненна роль наследственно-конституциональной предрасположенности, снижения физической активности, возрАКТГых, половых, профессиональных факторов, некоторых физиологических состояний (беременность, лактация, климакс).

Патогенез

Ожирение является гипоталамо-гипофизарным заболеванием, в патогенезе которого ведущую роль играют выраженные в той или иной степени гипоталамические нарушения, обусловливающие изменение поведенческих реакций, особенно пищевого поведения, и гормональные нарушения. Повышается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: увеличиваются секреция АКТГ, скорость продукции кортизола, ускоряется его метаболизм. Снижается секреция соматотропного гормона, обладающего липолитическим действием, нарушается секреция гонадотропинов и половых стероидов. Характерны гиперинсулинемия, снижение эффективности его действия. Нарушается метаболизм тиреоидных гормонов и чувствительность периферических тканей к ним.

Выделяют алиментарно-конституциональное, гипоталамическое и эндокринное ожирение. Алиментарно-конституциональное ожирение носит семейный характер, развивается, как правило, при систематическом переедании, нарушении режима питания, отсутствии адекватной физической нагрузки, часто у членов одной семьи или близких родственников. Гипоталамическое ожирение возникает вследствие нарушения гипоталамических функций и в связи с этим имеет ряд клинических особенностей. Эндокринное ожирение является одним из симптомов первичной патологии эндокринных желез: гиперкортицизма, гипотиреоза, гипогонадизма. Однако при всех формах ожирения имеются в той или иной степени гипоталамические нарушения, возникающие либо первично, либо в процессе развития ожирения.

Ожирение – многофакторное заболевание, к его наиболее очевидным причинам относятся избыточная калорийность пищи с преобладанием жиров и углеводов, хаотичный режим питания, недостаточная по отношению к потребляемой пище физическая активность. Как показывают расчеты, в среднем потребление пищи во многих странах не увеличилось по сравнению с 60-ми годами, но резкое снижение физической активности является главной причиной неуклонного роста ожирения. Считается, что эффект этих факторов определяется их способностью модулировать и блокировать внутренние физиологические механизмы ЦНС, которые в норме регулируют потребление пищи. Тем не менее, значительную роль при этом играет, особенно в развивающихся странах, так называемая «вестернизация» питания, отход от традиционных для народа режима питания.

Возможным детерминантами ожирения у человека могут быть генетические, нервные, гормональные, метаболические, пищевые, психологические и социально-экономические факторы, действующие порознь или в сочетании друг с другом, поэтому лечение ожирения должно быть комплексным и предусматривающим различные факторы его патогенеза.

Существуют разнообразные методы оценки степени ожирения.

Одним из наиболее широко распространенных показателей для оценки степени ожирения является индекс массы тела или ИМТ (иногда называемый индексом Кетле, по имени ученого, предложившего его). Его рассчитывают деля массу тела на рост в квадрате.

Не менее информативным показателем является оценка массы тела и ожиренияпо окружности талии (ВОЗ, 1997) (таблица 4.15.2)

Таблица 4.15.2.

Оценка массы тела и ожирения по окружности талии (ВОЗ, 1997)

Пол	Избыточная масса тела	Ожирение
Мужчины	94–102 см	>102
Женщины	80–88 см	>88

Клиника

Общим признаком всех форм ожирения является избыточная масса тепа. Выделяют две стадии заболевания – прогрессирующую и стабильную.

Больные I – II степенью ожирения обычно жалоб не предъявляют, при более массивном ожирении беспокоят слабость, сонливость, снижение настроения, иногда нервозность, раздражительность; тошнота, горечь во рту, одышка, отеки нижних конечностей, боль в суставах, позвоночнике.

При гипоталамическом ожирении часто беспокоят повышенный аппетит, особенно во второй половине дня, чувство голода ночью, жажда. У женщин – различные нарушения менструального цикла, бесплодие, гирсутизм, у мужчин – снижение потенции. Нечистота и трофические нарушения кожи, мелкие розовые стрии на бедрах, животе, плечах, подмышечных впадинах, гиперпигментация шеи, локтей, мест трения, повышение АД. При электроэнцефалографическом исследовании больных с гипоталамическим ожирением выявляются признаки поражения диэнцефальных структур мозга. Определение экскреции 17-ОКС и 17-КС часто выявляет их умеренное повышение.

Диагностика

При наличии жажды, сухости во рту определяют содержание сахара в крови натощак и в течение суток, по показаниям проводят глюкозотолерантный тест.

При нарушениях менструального цикла – гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза, измерение ректальной температуры, другие тесты функциональной диагностики.

Измерение окружности талии и бедер является важным для определения типа распределения подкожной клечатки, что имеет особое значение при определении риска ССЗ.

Дифференциальная диагностика

Для дифференциальной диагностики гипоталамического ожирения и гиперкортицизма проводят малый дексаметазоновый тест, рентгенологическое исследование черепа и позвоночника.

Лечение

В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое заболевание, которое требует длительного медицинского лечения и наблюдения, направленных на стабильное снижение массы тела, уменьшение частоты сопутствующих

заболеваний и смертности. Первичными целями ведения больных ожирением являются:

- уменьшение массы тела хотя бы на 5%, что уже достаточно для существенного улучшения здоровья
- предотвращение или сведение к минимуму повторной прибавки массы тела
- предотвращение или улучшение состояния сопутствующих заболеваний
- повышение качества жизни.

Непродолжительного уменьшения массы тела легко добиться с помощью диеты и физической нагрузки, но большинству людей не удается сохранить полученный результат в течение длительного времени. Избежать повторной прибавки массы тела – нелегкая задача, поскольку она обусловлена недостаточно изученными физиологическими механизмами. До 75% пациентов, соблюдающих диету (особенно очень низкокалорийную – около 400–800 ккал/сутки, набирают большую часть из потерянного веса в пределах 1 года.

Поскольку указанных выше целей по уменьшению массы тела нередко не удается добиться с помощью только диеты и модификации поведения, потребность в более эффективных подходах сохраняется.

Чтобы улучшить состояние здоровья, пациентам с ожирением не обязательно достигать идеальной массы тела. Считается, что для достижения клинически значимого улучшения состояний, сопутствующих ожирению, достаточно похудеть хотя бы на 5% от исходной массы тела. Такое уменьшение массы тела у лиц с ожирением сопровождается:

- снижением концентраций общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и триглицеридов и повышением концентраций холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) у больных с гиперлипидемией
- улучшением чувствительности к инсулину и снижением гликемии и концентраций инсулина в плазме у больных сахарным диабетом 2 типа
- существенным снижением артериального давления у больных артериальной гипертензией
- увеличением продолжительности жизни
- повышением самооценки и положительными эмоциями

Во всех последних руководствах по контролю за массой тела, подготовленных Национальным институтом здоровья (США), Королевским колледжем врачей (Великобритания), Межинститутской сетью Шотландии (Шотландия) и Всемирной Организацией Здравоохранения, содержатся рекомендации о том, что фармакотерапия должна применяться в качестве одного из элементов комплексной программы контроля массы тела, наряду с диетой, физическими нагрузками и изменением образа жизни.

Ожирение всегда бывает обусловлено нарушением гомеостаза в организме, причем механизмы расстройства многообразны и у каждого больного собственные: нарушение пищевого поведения, гормональная дизрегуляция процессов липолиза и липогенеза (торможение липолиза или усиление липогенеза), изменения ферментной регуляции метаболизма адипоцита и т.д. Указанная дизрегуляция зависит от причин ожирения (гипоталамическое или конституциональное), от типа наследования (моногенный или полигенный тип), от пола, возраста, экзогенных и эндогенных факторов снижения термогенеза.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Учитывая изложенное выше, ясно, что всех больных ожирением нельзя лечить по одной методике.

На липолиз влияет количество выпитой жидкости. При задержке воды в тканях (жир легко депонирует воду) ожирение становится резистентным к терапии. Поэтому больному ожирением следует употреблять менее 1,5 л жидкости в сутки. Идеальную редуцированную диету создать трудно, так как ограничение калорийности сопряжено с дефицитом белка, витаминов и солевым дисбалансом. Даже при идеально подобранной диете больной не всегда желает соблюдать ее. Тем не менее описаны примеры более резкого ограничения диеты – 400 ккал в сутки и даже 270 ккал в сутки. Это оказалось рискованным из-за неизбежной гиперурикемии, гипонатриемии, гипокалиемии, кетоза. На фоне ограничения калорийности возникало постуральное снижение АД, отечный синдром, а в процессе расширения диеты – внезапная смерть.

По-прежнему наиболее правильной методикой диетотерапии считают постепенное снижение калорийности в рационе больного при лечении ожирения. Оценен краткосрочный и отдаленный прогноз снижения массы тела с помощью долговременной субкалорийной диеты: ближайший прогноз обнадеживающий, отдаленный неудовлетворительный; у 88% пациентов ожирение рецидивировало.

Необходимым компонентом диетотерапии ожирения является добавления к пище грубоволокнистой клечатки. Можно давать больным агар, гуар, пектин, грубоволокнистые продукты. Так, метилцеллюлоза снижает потребность в пище на 20%, а грубоволокнистая клечатка в пище способствует похуданию.

Исходя из того, что при ожирении имеется дефект термогенеза, больной должен постоянно (пожизненно) находится на субкалорийной диете. В последние годы изучение проблемы лечения ожирения ведется в направлении синтеза препаратов, подавляющих всасывание в кишечнике питательных веществ: синтезирована акарбоза – α-глюкозидазный ингибитор, который активно подавляет всасывание олиго- и дисахаридов в тонкой кишке. Масса тела при приеме акарбозы снижается достоверно, при этом одновременно, не коррелируя между собой, уменьшается в крови уровень глюкозы и инсулина. Синтезировано множество α- амилазных ингибиторов разного химического строения. Синтетический липид-sucrosepolyester (SPE) –органолептически подобен жиру, но не гидролизируется в тонкой кишке и не всасывается, хотя создает ощущение сытости; не влияет на дуоденальные рецепторы. SPE успешно испытали на больных ожирением. Синтез таких веществ, несомненно, перспективное направление в решении проблемы лечения ожирения.

Поскольку указанных выше целей по уменьшению массы тела нередко не удается добиться с помощью только диеты и модификации поведения, потребность в более эффективных подходах сохраняется. Обширная программа исследований показала, что Ксеникал (Орлистат) в комбинации с умеренно гипокалорийной диетой значительно уменьшает массу тела и ее повторную прибавку, улучшает состояние сопутствующих ожирению заболеваний и повышает качество жизни, по сравнению с применением только диетотерапии. Это позволяет Ксеникалу занять особое место в успешном длительном контроле веса у больных ожирением. Уникальный механизм действия специфически направлен на переваривание жира. Ингибируются желудочно-кишечные липазы – ключевые ферменты, участвующие в гидролизе триглицеридов пищи, высвобождении жирных

кислот и моноглицеридов, которые затем всасываются через слизистую оболочку кишечника. Благодаря структурному сходству Ксеникала с триглицеридами, препарат взаимодействует с активным участком фермента, ковалентно связываясь с его сериновым остатком. Связывание носит медленно обратимый характер, но в в физиологических условиях подавляющий эффект препарата в ходе пассажа через желудочно-кишечный тракт остается неизменным. Вследствие этого около 30% триглицеридов пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только диеты. Блокируя активный участок молекулы липазы, Ксеникал подавляет расщепление триглицеридов на моноглицериды и жирные кислоты, которые могли бы всосаться в кровь. Таким образом, интактные триглицериды и другие не всосавшиеся липиды проходят через желудочно – кишечный тракт и выводятся с калом. После отмены Ксеникала активность липазы быстро восстанавливается благодаря непрерывной секреции фермента.

У большинства больных ожирением наблюдается булимия и полифагия, патогенез которых – нарушение функции пищевых центров гипоталамуса, дефицит панкреатического полипептида, гиперинсулинизм и скрытые хронические гипогликемии и т.д. Поиски новых анорексигенных средств привели к синтезу препаратов – активаторов серотониновых структур мозга, которые не только ингибируют пищевые центры, но и являются модуляторами катехоламинергических систем, тем самым давая термогенный эффект. Один из первых препаратов этой группы – фенфлюрамин (пондерал) – выгодно отличается от прочих анорексигенных средств физиологичностью, гипотензивным, седативным эффектом, возможностью применения у больных сахарным диабетом на фоне ожирения. Однако он противопоказан при глаукоме, эпилепсии, депресии, может вызвать сухость во рту, сонливость (даже летаргию), поносы, рвоту, раздражительность, депрессию, деперсонализацию. Нельзя сочетать лечение фенфлюрамином с ингибиторами моноаминоксидазы. Несомненным успехом является получение других серотониновых активаторов, в частности, синтезированы дексфенфлюрамин и декстрофенфлюрамин. Указанные препараты не вызывают привыкания и пристрастия. Они действуют не на центр голода, а центр насыщения гипоталамуса

Бигуаниды все еще применяют для уменьшения аппетита у больных ожирением, но в основном на фоне диабета или при наследственной предрасположенности к диабету. Были попытки получения анорексигенных препаратов из интестинальных гормонов. Пока доконца не изучено, как нарушена продукция собственных интестинальных гормонов при ожирении, но холецистокинин, бомбезин тормозят пищевые центры гипоталамуса. Таким же свойством обладают тиролиберин, кортиколиберин, субстанция Р, а также кальцитонин, который действует на пищевые центры гипоталамуса более постепенно, чем, например, бомбезин.

В пищевом поведении человека играют важную роль опиаты. В эксперименте на животных, а также в клинических условиях на больных ожирением проверено действие антогонистов β- эндорфиновых рецепторов – налтрексона и налоксона: снижалось потребление пищи; препараты влияют на процесс насыщения.

Меридиа (сибутрамин) является первым препаратом нового класса соединений, предназначенных для снижения массы тела и поддержания этого снижения массы тела. Меридиа может применяться для лечения больных с избыточной массой тела и ожирением в рамках комплексной программы контроля мас-

сы тела. Фармокологическое действие сибутрамина радикально отличается от механизмов действия других лекарственных препаратов для лечения ожирения. Сибутрамин ингибирует обратный захват двух моноаминов: серотонина (5-НТ, 5-гидрокси – триптамина) и норадреналина (НА) из синаптической щели обратно в нервные окончания. В отличие от других препаратов, вызывающих снижение массы тела, сибутрамин не влияет на высвобождение моноаминов из нервных клеток.

Хотя известно, что термогенез снижается при гипокинезии, и ЛФК обязательна в лечении ожирения, тем не менее не приходится рассчитывать на ЛФК как на радикальное средство похудания у тучных. Любой больной ожирением выполняет ежедневно дополнительную работу, так как вынужден «носить» избыточную жировую ткань. При большой давности ожирения в подавляющем большинстве случаев, даже у молодых, возникает явная или скрытая сердечная недостаточность. В этих условиях физическая нагрузка организмом воспринимается как стрессорный фактор, усугубляющий гормональный дисбаланс: повышается продукция кортизола, который тормозит липолиз. Таким образом, ЛФК должна подбираться строго индивидуально и проводиться под тщательным контролем за состоянием больного.

В последние десятилетия в различных странах зарубежья, при массивном ожирении стали прибегать к хирургическим методам лечения. Оно показано при ожирении III-IV степени, припоявления первых признаков синдрома Пиквика, при начальных стадиях сердечной недостаточности (IA или IБ), при прогрессирующем увеличении массы тела, несмотря на строгую субкалорийную диету. К настоящему времени способы хирургической коррекции ожирения разнообразны, из них самым старым является липэктомия. Раньше ее использовали редко, поскольку неизбежен повторный рост жировых отложений. Однако за последние годы интерес к ней, несомненно, возрос. Устранение локальных жировых отложений изменяет метаболизм гормонов и тормозит периферический стероидогенез, т.е. снижаются секреция эстрогенов, депонирование прогестерона, восстанавливается уровень глобулина, связывающего половые гормоны, у женщин нормализуется в крови уровень эстрадиола, свободного тестостерона, а также соотношение дегидроэпиандростерона и тестостерона, ФСГ и ЛГ. У мужчин тоже приходит к норме содержание свободного и общего тестостерона, ФСГ, ЛГ, улучшается половая функция, хотя в плазме уровень эстрогенов у них не снижается (чувствительность клеточных рецепторов к эстрогенам нарушена и не восстанавливается). После липэктомии снижается АД, больные легче переносят гастроинтестинальное шунтирование. Поэтому теперь липэктомия служит первым этапом хирургического лечения ожирения. Предложены различные соустья, иногда накладывают несколько шунтов, добиваясь большего или меньшего выключения всасывательной поверхности желудочно-кишечного тракта и исскуственно создавая malabsorbtio. После хирургического вмешательства часто требуются косметические операции. Шунтирование при ожирении опасно из-за высокой хирургической летальности, которая практически одинаково высока во всех странах. В ранние сроки и в более поздние сроки после операции наряду с быстрым похуданием наблюдаются различные нарушения в обмене веществ. Предложен новый метод хирургической коррекции локализованного ожирения – липоаспирация, который также является очень травматичным.

Таким образом, хирургическое лечение ожирения, хотя многими авторами признается более эффективным, чем другие способы, в сущности является симптоматическим, не воздействует на патогенез заболевания, опасно из-за множества осложнений, а кроме того может приводить к другим более серьезным заболеваниям.

Роль психотерапии при лечении ожирения чрезвычайно важна, хотя дискутируется вопрос, может ли собственный внешний вид вызвать у больных недовольство или депрессию, снижающую стремление к лечению.

Таким образом, ни один из существующих методов лечения ожирения не может нас удовлетворить: наряду с недостаточной эффективностью, любой из них таит в себе опасности. Роль этиологической терапии этого заболевания ничтожна и поныне. Тем не менее возможные этиологические факторы ожирения надо стараться выявлять и учитывать при выборе методов лечения. Это могут быть черепно-мозговые травмы или нейроинфекции, поражающие гипоталамус, после которых произошло нарушение жирового обмена; пубертация, роды, аборты и другие периоды перестройки гипоталамо-эндокринной системы; эндокринные заболевания, при которых ожирение – один из симптомов. Дисфункция гипоталамуса наступает вторично в 100% случаев конституционально экзогенного ожирения, так что лечение гипоталамического синдрома – обязательный компонент терапии ожирения любого генеза.

Метформин применяется в схеме по 500 мг 2 раза в день, после еды, длительно, курсом 6 мес.

Сибутрамин используется у пациентов, которым трудно постоянно ограничивать себя, пациентов, которые в принципе «любят поесть». Это те больные, которые предпринимали неоднократные попытки похудеть, но не могли длительно ограничивать себя в еде;

Орлистат применяется у тех, кто предпочитает есть жирную пищу, т. к. при переедании углеводов (сладкое, выпечка) он неэффективен.

Преимуществом сибутрамина является отсутствие неприятных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, которые могут снижать качество жизни и приверженность лечению.

Также необходимо учитывать тот факт, что многие больные АГ и с ожирением имеют сниженный фон настроения, склонны к депрессии. Учитывая механизм действия препарата Меридиа®, близкий к антидепрессантам, можно ожидать повышения настроения и жизненного тонуса в целом у этой группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бирюкова Е.В. Эффективная и гибкая фармакотерапия ожирения сегодня – залог успешной профилактики сахарного диабета 2 типа в будущем /Е.В. Бирюкова, Н.В. Маркина, М.А. Гарбузова // Сахарный диабет. 2007. – № 4. – С. 23–28.
2. Бородина О.В. Ожирение у детей и подростков (факторы риска метаболического синдрома: Автореф. дис.. канд. мед. наук / О.В. Бородина. -Москва, 2004. 24 с.
3. Бутрова С.А. Лечение ожирения: современные аспекты / С.А.Бутрова, А.А. Плохая // Российский медицинский журнал. 2000. – Т. 24, № 9. – С. 11401146.
4. Дедов И.И. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. М.: МИА, 2004. – 456 с.
5. Одуд Е.А. Метаболический синдром у детей и подростков с ожирением: возможности диагностики, профилактики и лечения / Е.А. Одуд, О.В. Бородина, А.В. Тимофеев // Фарматека. 2003. – № 8. – С. 1–4, репринт.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

6. Туракулов Я.Х., Халимова З.Ю., Наримова Г.Д. Сравнительные уровни лептина при гипоталамическом ожирении у женщин репродуктивного возраста и у здоровых // Проблемы биологии и медицины 2003. – № 2-1 (30). – С. 83–85.
7. Bacha F., Saad R., Gungor N., Arslanian S.A. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? // Diabetes Care. 2006. – Т. 29. – С. 1599–1604.
8. Berkowitz R.I., Fujioka K., Daniels S.R. et al. Effects of sibutramine treatment in obese adolescents / // Ann. Int. Med. 2006. – Т. 145. – С. 81–90.
9. Bray G.A. Risks of obesity / G.A. Bray // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2003. – Т. 32. – С. 787–804.
10. Summerbell C. D. et al. Interventions for preventing obesity in children //Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – Т. 3. – №. 3.
11. Guyenet S. J., Schwartz M. W. Regulation of food intake, energy balance, and body fat mass: implications for the pathogenesis and treatment of obesity //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Т. 97. – №. 3. – С. 745–755.
12. Jensen M. D., Ryan D. H. New obesity guidelines: promise and potential //Jama. – 2014. – Т. 311. – №. 1. – С. 23–24.
13. Jonk A. M. et al. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension //Physiology. – 2007. – Т. 22. – №. 4. – С. 252–260.
14. Kaila B., Raman M. Obesity: a review of pathogenesis and management strategies //Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2008. – Т. 22. – №. 1. – С. 61–68.
15. Kêkê L. M. et al. Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references //Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. – 2015. – Т. 63. – №. 3. – С. 173–182.
16. Kwon S. et al. Active lifestyle in childhood and adolescence prevents obesity development in young adulthood //Obesity. – 2015. – Т. 23. – №. 12. – С. 2462–2469.
17. Leverence R. R. et al. Obesity counseling and guidelines in primary care: a qualitative study // American journal of preventive medicine. – 2007. – Т. 32. – №. 4. – С. 334–339. e1.
18. Maassen J. A., Romijn J. A., Heine R. J. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling in adipocytes as a key protective factor against insulin resistance and beta cell dysfunction: a new concept in the pathogenesis of obesity-associated type 2 diabetes mellitus //Diabetologia. – 2007. – Т. 50. – №. 10. – С. 2036–2041.
19. Mechanick J. I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient //Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2008. – Т. 4. – №. 5. – С. S109-S184.
20. Mechanick J. I. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient – 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery //Obesity. – 2013. – Т. 21. – №. S1. – С. S1-S27.
21. Ng M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 //The Lancet. – 2014. – Т. 384. – №. 9945. – С. 766–781.
22. Ogden C. L. et al. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011–2012 //Jama. – 2014. – Т. 311. – №. 8. – С. 806–814.
23. Seger J. C. et al. Obesity Algorithm, presented by the Obesity Medicine Association, 2014–2015. – 2015.
24. Tsigos C. et al. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines //Obesity facts. – 2008. – Т. 1. – №. 2. – С. 106–116.
25. Vgontzas A. N. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? //Archives of physiology and biochemistry. – 2008. – Т. 114. – №. 4. – С. 211–223.

4.16. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Определение

Феохромоцитома – опухоль, исходящая из хромаффинных клеток и секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин).

Эпидемиология

Распространенность заболевания в популяции составляет 0, 5 на 100 000 населения, заболеваемость – 1 на 1,5–2 млн. человек в год. Взрослые мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой, у детей заболевание несколько чаще развивается у мальчиков (в 60 % случаев). На 100 000 аутопсий феохромоцитома выявляется в 20 –150 наблюдениях. Среди больных с артериальной гипертензией (АГ) частота выявления феохромоцитом колеблется от 0, 1 до 0,7 %, самая высокая частота феохромоцитомы отмечается у больных АГ в возрасте 30 –50 лет (до 1 % случаев).

Этиология

В 80 % случаев феохромоцитомы возникают спорадически, в 10 –20 % случаев носят семейный характер. При этом феохромоцитомы могут быть проявлением нескольких наследственных заболеваний, передающихся по аутосомно-доминантному типу, в том числе:

- множественной эндокринной неоплазии (МЭН) 2А, или синдрома Сиппла (в сочетании с медуллярным раком щитовидной железы (ЩЖ) и, достаточно редко, с гиперплазией и/или аденомами околощитовидных желез);
- МЭН 2В типа, или синдрома Горлина (в сочетании с медуллярным раком ЩЖ, марфаноподобной внешностью, множественными ганглионевромами слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- болезни Реклингхаузена (в сочетании с кожным нейрофиброматозом);
- синдрома Хиппеля – Линдау (в сочетании с гемангиоматозом сетчатки, спинномозговыми ге-мангиомами и гемангиобластомами, реже с раком почки, множественными кистами почек, поджелудочной железы).

Поражение надпочечников при синдромах МЭН 2 носит, как правило, двусторонний характер, опухолей вненадпочечниковой локализации обычно не выявляется. При синдроме Хиппеля – Линдау и болезни Реклингхаузена в 15 % случаев опухоль из хромаффинных клеток имеет вненадпочечниковую локализацию.

Патогенез

В клетках феохромоцитомы происходит синтез и накопление катехоламинов, как и в нормальных клетках мозгового вещества надпочечников. Выброс катехоламинов может провоцироваться изменениями кровотока, некрозом в ткани опухоли и другими причинами. Кроме того, феохромоцитомы накапливают и секретируют большое число пептидов, в том числе эндогенные опиоиды, адреномедуллин, эндотелин, эритропоэтин, нейропептид Y (вазоконстриктор) и др. Основные патофизиологические изменения, происходящие в организме при феохромоцитоме, связаны с высокой концентрацией катехоламинов в крови. Разнообразие адренергического рецепторного аппарата, большое количество органов, в которых он представлен, возможность смешанной опухолевой секреции – это факторы, объясняющие, почему клинические проявления феохромоцитомы, в основе которых лежат столь различные патофизиологические механизмы, чрезвычайно разнообразны. Изменение чувствительности адренорецепторов, нарушение ме-

ханизмов инактивации катехоламинов и энергетическое истощение сосудистых миоцитов на фоне повышенного содержания катехоламинов в сосудистом русле может приводить к развитию катехоламинового шока, для которого характерно резко повышенное АД в центральных сосудах (вазоконстрикторный статус) и значительное снижение АД на периферии. Парадоксальная артериальная гипотония при феохромоцитоме может быть обусловлена прекапиллярным шунтированием, профузной потливостью, хроническими запорами, а также кровоизлиянием в опухоль, левожелудочковой недостаточностью, изолированным влиянием адреналина на b2-адренорецепторы или развитием катехоламинового шока (в результате изменения чувствительности адренорецепторов, нарушения механизмов инактивации катехоламинов и энергетического истощения сосудистых миоцитов).

Классификация

По локализации феохромоцитомы делят:

а) на надпочечниковые (90 % случаев):
- двусторонние (10–15 %): синхронные; метахронные;
- односторонние;

б) вненадпочечниковые:
- в паравертебральных симпатических ганглиях;
- внутри- и внеорганные скопления хромаффинной ткани;
- хемодектомы (glomus carotis, внутреннее ухо).

По морфологии выделяют:

а) доброкачественные феохромоцитомы;

б) злокачественные феохромоцитомы (частота их обнаружения зависит от выбранных критериев злокачественности: по признакам полиморфизма, атипии, капсулярной и сосудистой инвазии распространенность злокачественных феохромоцитом достигает 65 %; по признакам метастазирования и инвазии в окружающие органы их частота не превышает 5 %);

в) мультицентрические феохромоцитомы (являются результатом тотального генетического поражения мозгового слоя надпочечников).

По клиническому течению выделяют три формы феохромоцитомы :

1) бессимптомная:
- «немая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при нормальном артериаль-ном давлении (АД) и уровне катехоламинов);
- «скрытая» форма (гистологически подтвержденная феохромоцитома при повышенном уровне катехоламинов и нормальном АД);

2) клинически выраженная форма:
- пароксизмальная (кризовое течение АГ – у взрослых в 50 % случаев);
- персистирующая (постоянная АГ – у взрослых в 50 % случаев, у детей в 90 %);
- смешанная;

3) атипичная форма:
- гипотоническая форма;
- феохромоцитома в сочетании с гиперкортицизмом.

По тяжести течения выделяют феохромоцитомы:

а) легкого течения (бессимптомная форма или феохромоцитома с редкими кризами);

б) средней тяжести (частые кризы, отсутствие осложнений, патогенетически связанных с феохромоцитомой);

в) тяжелого течения (наличие осложнений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем (ЦНС) или почек, а также осложнений сахарного диабета (СД).

Клиника

Главным симптомом феохромоцитомы служит повышение АД (пароксизмальное или постоянное). К дополнительным симптомам относятся: ортостатическая гипотония, потливость, постоянные головные боли, ощущение внутренней дрожи, беспокойство, общая слабость, снижение трудоспособности.

О классическом течении феохромоцитомы говорят при наличии у больных гипертонических кри-зов с внезапным повышением прежде всего систолического АД, которое может достигать 300 мм рт.ст. Кризы могут провоцироваться незначительной физической нагрузкой, пальпацией живота, иногда приемом b-адреноблокаторов, а при локализации феохромоцитомы в стенке мочевого пузыря – мочеиспусканием; сопровождаются учащенным сердцебиением (до 180/мин), аритмиями и/или из-менениями на электрокардиограмме (ЭКГ) по типу острой коронарной ишемии (обычно не связан-ными с нарушением коронарного кровообращения, а обусловленными прямым токсическим действием катехоламинов). Также во время приступа нередко отмечают тремор, шум в ушах, беспокойство или страх, бледность кожных покровов, особенно кистей и стоп (возможен синдром Рейно), расширенные зрачки, потливость, боли в груди или животе, тошноту или рвоту. Могут выявляться гипергликемия и глюкозурия, лейкоцитоз. Продолжительность приступа может быть от нескольких минут (как правило) до нескольких часов (значительно реже). Приступ заканчивается обычно внезапно.

Диагностика

Ранее наиболее распространенным методом диагностики феохромоцитом было определение мочевой экскреции катехоламинов и их метаболитов (адреналина, норадреналина, ванилилминдальной кислоты), использовалось также измерение уровня катехоламинов в плазме. В настоящий момент в свете новых представлений о метаболизме катехоламинов эти методы не находят своего применения. Известно, что катехоламины внутри хромаффинных клеток метаболизируются в неактивные метилированные производные (адреналин в метанефрин, норадреналин в норметанефрин, дофамин в метокситирамин). Этот процесс обусловлен облигатной экспрессией в опухолевых хромаффинных клетках фермента катехоламин-О-метилтрансферазы (КОМТ), в норме метилирующего адреналин и норадреналин в синапсах и мозговом слое надпочечников. Внутриопухолевый процесс метилирования катехоламинов происходит постоянно и не зависит от времени выброса активных катехоламинов в сосудистое русло. В связи с этим золотым стандартом в диагностике феохромоцитомы является определение метанефрина и норметанефрина в плазме или в суточной моче. По данным многочисленных исследований, чувствительность метода составляет почти 99 %, а специфичность – 85–89 %. Высокая отрицательная прогнозирующая ценность метода позволяет утверждать, что отрицательный результат достаточен, чтобы исключить феохромоцитому. У пациентов с феохромоцитомой отсутствие повышения хотя бы одного показателя – норметанефрина выше 400 нг/л (2,2 нмоль/л) или метанефрина выше 236 нг/л (1,2 нмоль/л) – чрезвычайно редко. Поскольку

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

метанефрины непрерывно производятся в клетках опухоли и не связаны с выбросом активных фракций катехоламинов, сбор мочи и забор крови на фракционированные метанефрины производятся незави-симо от эпизодов повышения артериального давления.

Ложноположительные результаты могут быть вызваны использованием лекарственных препаратов (ацетомифена, трициклических антидепрессантов, феноксибензамина, леводопы, мочегонных средств в высокой дозе), употреблением других веществ (кофе, включая кофе без кофеина, никотина, рентгенконтрастного вещества, злаковых, производных амина) либо состояниями (застойной сердечной недостаточностью, стрессом, депрессией, паническими расстройствами), которые могут влиять на саму методику исследования катехоламинов или на их метаболизм. Таким образом, отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема препаратов, употребления веществ и состояний, перечисленных выше, является в своем роде высокоспецифичным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов.

При компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) феохромоцито-мы выявляются как образования в проекции надпочечника гетерогенной структуры, округлой или овальной формы; в части наблюдений выявляются кальцинаты. Чувствительность методов достигает 96–98 %. Средняя нативная плотность феохромоцитом при КТ составляет 25–40 ед. Н. При МРТ на Т2-взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.

Для топической диагностики наибольшие трудности представляют случаи вненадпочечникового расположения хромаффином. Обязательными исследованиями при неясной локализации опухоли являются УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах. Для выявления внутригрудных опухолей достаточно, как правило, рентгенографии и КТ грудной клетки.

Несмотря на высокую чувствительность КТ и МРТ, анатомический подход к топической диагностике неспецифичен – в некоторых наблюдениях крайне важна идентификация хромаффинной природы опухоли. В настоящее время наибольшая специфичность функциональной топической диагностики отмечена при применении сцинтиграфии метайодбензилгуанидином, меченным изотопом I123 (МИБГ-I123).

При проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) при феохромоцитомах применяются специфичные радионуклиды: 6- [18F]-фтордопамин, [18F]-дигидрокси-фенилаланин (ДОФА), [11C]-гидроксиэфедрин или [11C]-адреналин. Последние исследования продемонстрировали превосходство этих методов над сцинтиграфией с МИБГ-I123 и МИБГ-I131. В качестве первого ряда топической диагностики не рекомендовано использовать такие методы накопительной диагностики, как октреоскан и ПЭТ с [18F]-фтордезоксиглюкозой.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику феохромоцитомы проводят со следующими заболеваниями и состояниями: АГ иной этиологии (особенно при тяжелой почечной недостаточности); тревожные состояния, неврозы, психозы; пароксизмальные тахикардии; тиреотоксикоз; СД (при гипергликемии); гипогликемия; менопауза; мигрень, головные боли при болезни Хортона;наркомания (прием амфетаминов, кокаина, алкалоидов спорыньи); злоупотребление кофеином; прием лекарственных средств (ЛС, повышающие АД (например, b-адрено-миметики), атропин и атропиноподобные ЛС, деконгестанты (например, фенилпропаноламина), синдром отмены клонидина, ингибиторы МАО в сочетании с некоторыми пищевыми продуктами и алкоголем); заболевания ЦНС; семейная вегетативная дисфункция; опухоли (нейробластома, ганглионеврома, ганглионейробластома); карциноид; мастоцитоз; акродиния; нейрофиброматоз (болезнь фон Реклингхаузена); рак надпочечников, гормонально-неактивные опухоли надпочечников; заболевания, сопровождающиеся резкими колебаниями АД: порфирия; отравление свинцом; болевые приступы при спинной сухотке; столбняк; синдром Гийена – Барре.

Лечение

Самым эффективным и радикальным методом лечения катехоламинпродуцирующих опухолей является адреналэктомия. Необходимым объемом операции при одностороннем поражении является односторонняя адреналэктомия, при двустороннем – тотальная адреналэктомия. Органосохраняющие операции при одностороннем поражении не имеют смысла, при двустороннем поражении – с высокой вероятностью приводят к рецидиву заболевания.

Применяются эндоскопические методы, однако малоинвазивные вмешательства при феохромоцитоме находятся в фазе освоения методики.

После тотальной (двусторонней) адреналэктомии организм лишается источников эндогенных кортикостероидов, и через 5–10 ч после операции развивается надпочечниковая недостаточность. Такие больные нуждаются в пожизненной заместительной терапии кортикостероидными средствами.

Лучевая терапия опухолей из хромаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной. Все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов феохромоцитомы с помощью мета–131I-бензилгуанидина.

Предоперационная подготовка. Фармакотерапия изменений, вызванных гиперпродукцией катехоламинов, осуществляется в рамках предоперационной подготовки.Проведение предоперационной подготовки блокаторами a-адренергических рецепторов показано в группе больных с тяжелой формой феохромоцитомы, то есть при наличии частых гипертонических кризов, выраженных гиповолемических расстройств, сердечно-сосудистых и церебральных осложнений или нарушений функции почек. Применяются разнообразные селективные и неселективные блокаторы как a-, так и b-адренорецепторов с различной продолжительностью действия. Назначение b-блокаторов возможно после достижения a-блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное повышение АД, что связано с устранением вазодилатирующего эффекта адреналина, связанного с его действием на b2-адренорецепторы.

В рамках подготовки к операции или при невозможности хирургического лечения (в этом случае указанные ЛС принимают постоянно):

- доксазозин внутрь 1 мг 1–2 р/сут, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт.ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг каждые 1–2 нед. до максимальной дозы 16 мг/сут, перед операцией или пожизненно, или
- празозин внутрь 1 мг 2–3 р/сут, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт.ст.) дозу увеличивают на 1–2 мг 1 р/нед до 3–8 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или

- пророксан внутрь 15–30 мг 2 р/сут, при необходимости (сохранение кризов, АД > 160/90 мм рт.ст.) дозу увеличивают 1 р/нед до максимальной – 180 мг/сут, перед операцией или пожиз-ненно, или
- феноксибензамин внутрь 10 мг 2 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 20–40 мг 2 р/сут, дозируется по гипотензивному эффекту, перед операцией или пожизненно

±

- атенолол внутрь 12,5–100 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или
- бисопролол внутрь 5–10 мг/сут, перед операцией или пожизненно, или
- метопролол внутрь 25–100 мг 2 р/сут, перед операцией или пожизненно, или
- небиволол внутрь 5–10 мг/сут, перед операцией или пожизненно, или
- пропранолол внутрь 20–40 мг 4 р/сут, перед операцией или пожизненно.

Как правило, только при метастазирующей феохромоцитоме:

- метирозин внутрь 250 мг 4 р/сут, при необходимости дозу увеличивают до 4 г/сут, перед операцией (доза регулируется по уровню катехоламинов суточной мочи и гипотензивному эффекту; перед операцией необходимо принимать ЛС не менее 1 нед.)

±

- атенолол внутрь 12,5–100 мг 2 р/сут, перед операцией, или
- бисопролол внутрь 5–10 мг/сут, перед операцией, или
- метопролол внутрь 25–100 мг 2 р/сут, перед операцией, или
- небиволол внутрь 5–10 мг/сут, перед операцией, или
- пропранолол внутрь 20–40 мг 4 р/сут, перед операцией.

Критерии подготовленности к оперативному вмешательству: уменьшение (исчезновение) гипертензивных приступов; купирование гиповолемического синдрома (клинически и по результатам предоперационного измерения центрального венозного давления); нивелирование нарушений ритма; коррекция метаболических расстройств.

Прогноз

В 30–60 % наблюдений диагноз феохромоцитомы устанавливается посмертно. Больные с нераспознанными опухолями умирают, как правило, от последствий тяжелых сосудистых осложнений в бассейне сердечных или мозговых артерий на фоне злокачественно протекающей АГ. При хирургическом лечении периоперационная летальность в специализированных учреждениях составляет 1–4 %. В течение 5 лет после операции выживают обычно более 95 % больных, частота рецидивов не достигает 10 %. Наиболее часто рецидив феохромоцитомы развивается у больных, ранее оперированных по поводу множественных эктопированных опухолей, и при семейной форме заболевания.

Товар сертифицирован
Отпускается по рецепту врача

Информация для специалистов

тиоктовая кислота
Берлитион®

Тиоктовая кислота:

- ✓ достоверно уменьшает симптомы диабетической полинейропатии в сравнении с плацебо: боль, парестезии, онемение при в/в использовании более 3-х недель[1]
- ✓ достоверно улучшает тактильную, температурную и болевую чувствительности в сравнение с плацебо при в/в использовании[2]
- ✓ улучшает симптомы полинейропатии и нейропатический дефицит при ДПН, являющихся основными факторами риска развития синдрома диабетической стопы, при пероральном приеме в течение 5-ти недель[3,4]



Доказанная эффективность при диабетической полинейропатии[1,2,3]

1 Ziegler D. et al. Diabetologiya. 1995. 38 1425-1433
2 Ametov A.S. et al. Diabetes care. 2003. 26(3): 770-778
3 Ziegler D. et al Diabetes care. 2006. 29(1): 2365-2370
4 Vallianou N. et al. Rev Diabet Stud. 2009. 6(4): 230-236

Состав:
Берлитион® 300/600 – в 1 ампуле (12- 24 мл концентрата) содержится 300-600 мг тиоктовой кислоты.
Берлитион® 600 капсулы – в 1 капсуле содержится 600 мг тиоктовой кислоты.
Показания:
Парестезии при диабетической полинейропатии.
Дозировка:
При значительно выраженных неприятных ощущениях при полиневропатии у взрослых рекомендуют внутривенное введение концентрата для приготовления инфузионного раствора в дозе от 12 мл (1 ампула Берлитиона® 300 ЕД) до 24 мл (2 ампулы Берлитиона® 300 ЕД или 1 ампула Берлитиона 600 ЕД) в сутки.
В качестве последующей терапии назначают тиоктовую кислоту в лекарственных формах, предназначенных для перорального приема.
Противопоказания:
Берлитион® абсолютно противопоказан больным с известной повышенной чувствительностью к тиоктовой кислоте или к одному из прочих компонентов препарата.
Особые предупреждения и меры предосторожности при применении
При парентеральном применении тиоктовой кислоты наблюдались реакции гиперчувствительности вплоть до анафилактического шока. Поэтому пациенты должны находиться под соответствующим наблюдением. В случае появления ранних симптомов (напр., зуд, тошнота, недомогание и т. д.), лечение надо немедленно прекратить; при определенных обстоятельствах необходимо проведение дальнейших лечебных мероприятий.
Взаимодействия с другими лекарственными средствами и другие взаимодействия
Цисплатин теряет действие при одновременном лечении Берлитионом®.
Гипогликемическое действие инсулина и пероральных противодиабетических средств может усиливаться. Поэтому показан тщательный контроль глюкозы крови - особенно на начальном этапе терапии тиоктовой кислотой. В отдельных случаях, во избежание явлений гипогликемии, может возникнуть необходимость уменьшения дозы инсулина или дозы перорального противодиабетического средства.
Регулярный прием алкоголя представляет собой значительный фактор риска возникновения невропатии и прогрессирования картины этого заболевания, и по этой причине может препятствовать успеху лечения Берлитионом®. Поэтому принципиальная рекомендация пациентам с полинейропатией – насколько возможно, отказаться от приема алкоголя. Это также касается периодов, в которые терапия не проводится.
Беременность и период лактации
В соответствии с общими принципами фармакотерапии, лекарственные средства во время беременности и лактации можно применять только после того, как тщательно взвешено соотношение «польза/риск».
О возможном переходе тиоктовой кислоты в материнское молоко ничего не известно.
Побочные действия:
После быстрого внутривенного введения препарата часто имеют место чувство распирания в голове и стеснения в груди, которые сами проходят.
Могут иметь место кожные аллергические реакции в виде крапивницы, зуда, экземы и кожной сыпи, а также системные реакции вплоть до шока.
Могут наблюдаться изменения или нарушения вкусового восприятия.
Очень редко после внутривенного введения тиоктовой кислоты наблюдались судороги, а также двоение в глазах.
Очень редко содержание глюкозы в крови - по причине улучшения утилизации глюкозы - может снижаться. При этом описывались жалобы, подобные таковым при гипогликемии - головокружение, потливость, головные боли и нарушения зрения.
Форма выпуска:
Берлитион® 600 ЕД: ампулы по 24 мл раствора для инъекции, по 5 штук в упаковке
Берлитион® 300 ЕД: ампулы по 12 мл раствора для инъекции, по 5 штук в упаковке
Берлитион® 600 капсулы по 30 штук в упаковке.
Производитель: Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Германия.
Регистрационные номера: Б-250-95 № 49609, 05.12.14;
Б-250-95 № 00400, 05.12.14; DV/X 00230/04/15, 13.04.2015
Дата пересмотра текста:
Берлитион® 600 ЕД - 07.2009; Берлитион® 300 ЕД - 07.2009;
Берлитион® 600 капсулы - 06.2013.
Дата подготовки к печати: 12.2017
Код материала: UZ_BRT-05-2017_V1_Press

BERLIN-CHEMIE

Дополнительную информацию Вы можете получить в Представительстве Компании «Берлин-Хеми АГ» в Республике Узбекистан: г.Ташкент, ул. Афросиаб, 12 «А».
Тел.: [illegible] e-mail: [illegible]@berlin-chemie.com

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Товар сертифицирован
Отпускается по рецепту врача

Информация для специалистов

L-Тироксин 50/100 Берлин-Хеми

Левотироксин-натрия

L-Тироксин Берлин-Хеми
Не содержит лактозу[1,2]

L-Тироксин Берлин-Хеми - приверженность лечению!!![3]

82% узбекской популяции страдают недостаточностью фермента лактазы![4]

L-Тироксин Берлин-Хеми не содержит лактозу[1,2]



L-тироксин – стандартная заместительная терапия при гипотиреозе[5]

1.Общая характеристика препарата L-тироксин 50 Берлин-Хеми, от 05.2013
2.Общая характеристика препарата L-тироксин 100 Берлин-Хеми, от 05.2013
3. Шеремета М. С. Поликлиника. 2014; 1:30-32
4.Валенкевич Л.Н.и др. Российский журнал гастроэнтирологии, гепатологии, колонопроктологии. 2000;4:24-28
5.Garber JR at al. Endocrine practice.2012;18(6):968-1028.

Состав:
В одной таблетке L-тироксина 50 Берлин-Хеми содержится 53,2 - 56,8 микрограммов левотироксина-натрия x H2O (эквивалентно 50 микрограммам левотироксина-натрия).
В одной таблетке L-тироксина 100 Берлин-Хеми содержится 106,4 - 113,6 микрограммов левотироксина-натрия x H2O (эквивалентно 100 микрограммам левотироксина-натрия).
Показания:
L-тироксин 50 Берлин-Хеми:
- Заместительная терапия при гипотиреозе различной этиологии
- Профилактика рецидива зоба после резекции зоба при эутиреоидной функции щитовидной железы
- Доброкачественный зоб с эутиреоидной функцией щитовидной железы
- Вспомогательное средство при тиреостатической терапии гипертиреоза после достижения эутиреоидного функционального состояния

L-тироксин 100 Берлин-Хеми:
- Заместительная терапия при гипотиреозе различной этиологии
- Профилактика рецидива зоба после резекции зоба при эутиреоидной функции щитовидной железы
- Доброкачественный зоб с эутиреоидной функцией щитовидной железы
- Вспомогательное средство при тиреостатической терапии гипертиреоза после достижения эутиреоидного функционального состояния
- Подавляющая и заместительная терапия при злокачественной опухоли щитовидной железы - главным образом, после тиреоидэктомии
- Тест с супрессией щитовидной железы

Противопоказания:
- Гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата
- Нелеченый гипертиреоз любой этиологии
- Нелеченая недостаточность надпочечников
- Нелеченая недостаточность гипофиза
- Острый инфаркт миокарда
- Острый миокардит
- Острый панкардит
- Во время беременности одновременный прием левотироксина и тиреостатиков противопоказан

Особые предупреждения и меры предосторожности
Перед началом лечения тиреоидным гормоном следует исключить или нормализовать состояние при следующих заболеваниях:
- ишемическая болезнь сердца,
- стенокардия,
- артериальная гипертензия,
- гипофизарная недостаточность или недостаточность коры надпочечников,
- автономия щитовидной железы

При любых обстоятельствах следует избегать даже легкого гипертиреоза, вызванного приемом лекарственного препарата, при наличии коронарной болезни сердца, сердечной недостаточности или тахиаритмии. В этих случаях следует чаще проверять параметры тиреоидного гормона.
При вторичном гипотиреозе следует выяснить, сопровождается ли это состояние недостаточностью коры надпочечников. При подтверждении диагноза сначала следует провести замещающее лечение этого заболевания (гидрокортизон).
При применении левотироксина для лечения гипотиреоза у женщин в период постменопаузы, у которых имеется повышенный риск заболевания остеопорозом, следует, во избежание повышения уровня левотироксина в крови выше физиологического, проводить более частый контроль функции щитовидной железы.
Сообщалось об очень редких случаях возникновения гипотиреоза у пациентов, получающих одновременно севеламер и левотироксин. Поэтому для пациентов, принимающих оба лекарственных препарата, рекомендован тщательный контроль уровня ТТГ.
Взаимодействия с другими лекарственными средствами и прочие взаимодействия:
Колестирамин, колестипол и колесевелам подавляют абсорбцию левотироксина. Абсорбция левотироксина может снизиться при сопутствующем приеме алюминийсодержащих антацидных препаратов, карбоната кальция и железосодержащих препаратов.
Севеламер и лантана карбонат, возможно, снижают биодоступность левотироксина. Пропилтиоурацил, глюкокортикоиды, ß-блокаторы и рентгеноконтрастные вещества, содержащие йод, подавляют превращение Т4 в Т3.
Из-за высокого содержания йода амиодарон может вызывать как гипертиреоз, так и гипотиреоз. Быстрое внутривенное введение фенитоина может привести к повышению уровня свободного левотироксина и лиотиронина в плазме крови и - в отдельных случаях может вызвать развитие аритмии.
Салицилаты, дикумарол, высокие дозы фуросемида (250 мг), клофибрат и другие вещества могут вытеснять левотироксин из связей с белками плазмы.
Сертралин и хлорохин/прогуанил уменьшают эффективность левотироксина.
Барбитураты и другие лекарственные препараты с фермент-индуцирующим воздействием на печень могут повышать печеночный клиренс левотироксина.
Потребность в левотироксине может быть повышена в период приема эстрогенсодержащих контрацептивных препаратов или при заместительной гормональной терапии в период постменопаузы.
Продукты, содержащие сою, могут ухудшать всасывание L-Тироксина Берлин-Хеми в кишечнике.
Левотироксин может ослаблять сахароснижающий эффект антидиабетических препаратов.
Левотироксин может усиливать эффект производных кумарина, вытесняя их с мест связывания с белками плазмы.
Побочные дейсвия:
Возможно возникновение таких симптомов как тахикардия, учащенное сердцебиение, аритмия, осложнение стенокардии, тремор, состояние беспокойства, бессонница, гипергидроз, ощущение жара, повышение температуры, потеря веса, рвота, диарея, головная боль, мышечная слабость и мышечные судороги, нарушение менструального цикла, ложная опухоль головного мозга. В таких случаях следует снизить дозу или прервать прием препарата на несколько дней. Сразу после исчезновения побочного эффекта рекомендуется возобновить лечение, с осторожностью выбрав дозу препарата.
Форма выпуска:
L-тироксин 50 Берлин-Хеми - таблетки, по 50 штук в упаковке
L-тироксин 100 Берлин-Хеми - таблетки, по 50 штук в упаковке
Производитель: «Berlin-Chemie AG (Menarini Group)», Германия
Регистрационное удостоверение Б-250-95 №10907 11.04.2017
Дата редакции текста L-тироксин 50 Берлин-Хеми 05.2013
Дата редакции текста L-тироксин 100 Берлин-Хеми 05.2013
Дата подготовки к печати 12.2017
Код материала UZ LTR 04 2017 V1 Press

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Дополнительную информацию Вы можете получить в Представительстве Компании «Берлин-Хеми АГ» в Республике Узбекистан: г.Ташкент, ул. Афросиаб, 12 «А». Тел.: (+998 71) 252 25 57, факс: (+998 71) 252 63 86, e-mail: bcuzbtas@berlin-chemie.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимухамедова Г.А. Клинико-генетические аспекты адреналовых инциденталом: Дисс.... канд. мед. наук. – Ташкент, 2011.
2. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. Особенности клинического течения нейроэндокринных опухолей симпатоадреналовой системы. // Терапевтический вестник Узбекистана – 2015. – №3. – С.141–142.
3. Бельцевич Д.Г. Феохромоцитома: клинические рекомендации 1 международного симпозиума (ISP). // Эндокринная хирургия – М., 2007. – № 1(1). – С. 3–12.
4. Дедов И.И. и др. Феохромоцитома. – М.: Практическая медицина, 2005. – 216 с.
5. Дедов И.И., Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Мельниченко Г.А. Феохромоцитома.- М., 2005. – С. 11–19.
6. Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонски Кеннет С., Ларсен П. Рид Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Пер. с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А.Мельниченко. – М., 2010. – 208с.
7. Кузнецов Н.С., Бельцевич Д.Г., Лысенко М.А. Феохромоцитома // Врач. – М. 2002. – № 7. – С.23–27.
8. Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). // Проблемы эндокринологии. – М., 2010. – № 1. – С. 48–56.
9. Халимова З. Ю., Алимухамедова Г.А. Клинико-гормональные особенности феохромоцитом. // Проблемы биологии и медицины. 2010. – № 1 (60). – С. 11–14.
10. Чихладзе Н.М. Феохромоцитома / Н.М. Чихладзе, И.Е. Чазова // Consilium medicum: Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2008. – Т. 10, № 9. – С. 92–98.
11. Bravo E.L., Tagle R. Pheochromocytoma: stateof-the-art and future prospects // Endocr. Rev. 2003. – №24. – С.539–553.
12. Eisenhofer G. et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true-from false-positive test results // J. Clin. Endocrinol.Metab. 2003. – №88. – C. 2656–2666.
13. Erlic Z. et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients //Clinical Cancer Research. – 2009. – Т. 15. – №. 20. – С. 6378–6385.
14. Gimenez-Roqueplo A.P. et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and or malignant phaeochromocytomas // Cancer. Res. – 2003. – №63. – С. 5615–5621.
15. Hoegerle S. et al. Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole body PET – initial results // Radiology. 2002. – № 222. – С. 507–512.
16. Ilias I., Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma // J. Clin. Endocrinol.Metab. 2004. – № 89. – С. 479–491.
17. Lenders J.W. et al. Phaeochromocytoma // Lancet. 2005. – №366. – С. 665–675.
18. Neumann H.P.H. et al. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma // New Engl. J. Med. 2002. – №346. – С. 1459–1466.
19. Pacak K. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium //Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. – 2007. – Т. 3. – №. 2. – С. 92–102.
20. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2007. – Т. 92. – №. 11. – С. 4069–4079.
21. Pacak K., Eisenhofer G., Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome //Hormones (Athens, Greece). – 2009. – Т. 8. – №. 2. – С. 111.
22. Pacak K., Eisenhofer G., Lenders J. Pheochromocytoma: diagnosis, localization, and treatment. – John Wiley & Sons, 2008.
23. Safford S.D. et al. Iodine–131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma // Surgery. 2003. – №134. – С. 956–962.
24. Thompson L.D. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases // Am. J. Surg. Pathol. 2002. – №26. – С. 551–566.

4.17. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Определение

Первичный гиперальдостеронизм – это синдром, обусловленный гиперсекрецией главного надпочечникового минералокортикоида – альдостерона, развивающийся в результате избыточной продукции альдостерона корой надпочечников и проявляющийся артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с гипокалиемией.

Псевдогиперальдостеронизм – группа заболеваний, характеризующихся АГ с гипокалиемиче-ским алкалозом и низкой, нестимулируемой активностью ренина плазмы. Они сходны с классическим гиперальдостеронизмом, но отличаются от него низким уровнем альдостерона в плазме крови.

Вторичный гиперальдостеронизм – повышенная продукция альдостерона корой надпочечников, вызываемая стимулами, исходящими не из надпочечников; имитирует первичную форму болезни. Причиной служат АГ и состояния, сопровождающиеся отеками (например, сердечная недостаточность, цирроз печени с асцитом, нефротический синдром).

Эпидемиология

Распространенность гиперальдостеронизма составляет до 25 % среди больных АГ, причем гипокалиемия (т.е. «классический» первичный гиперальдостеронизм) имеется лишь у 41 % обследованных. Первичный гиперальдостеронизм обычно встречается в возрасте 30–40 лет, у женщин чаще, чем у мужчин (соотношение 3 : 1). Для одной из форм первичного гиперальдостеро-низма – глюкокортикоидзависимого гиперальдостеронизма характерно начало в подростковом или юношеском возрасте. Наследственные формы псевдогиперальдостеронизма (синдром Лиддла) развиваются у детей дошкольного возраста. Возраст дебюта и распространенность вторичного гипераль-достеронизма определяются фоновым заболеванием.

Классификация

Гиперальдостеронизм подразделяют на:

Первичный гиперальдостеронизм:

- одиночная альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (альдостерома, синдром Конна) (65 % случаев);
- идиопатический гиперальдостеронизм, обусловленный двусторонней диффузной мелко-узелковой гиперплазией коры надпочечников (30–40 %);
- односторонняя надпочечниковая гиперплазия;
- глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм – редкое семейное заболевание, обу-словленное дефектом гена 18-гидроксилазы (1–3 %);
- альдостеронпродуцирующая карцинома (0,7–1,2 %);

Псевдогиперальдостеронизм:

псевдогиперальдостеронизм 1-го типа (избыток альтернативных минералокортикоидов):

- болезнь и синдром Иценко – Кушинга, эктопический АКТГ-синдром;
- кортикостеронсекретирующая аденома или карцинома; персистирование фетальной зоны коры надпочечников; врожденная гиперплазия надпочечников (дефицит 11b-гидроксилазы, 17a-гидроксилазы и 18-ol-дегидрогеназы);
- псевдогиперальдостеронизм 2-го типа (нарушение метаболизма минералокортикоидов или их связывания с рецепторами):

- врожденная или ятрогенная недостаточность 11b-гидроксистероиддегидрогеназы и/или 5b-стероидредуктазы;
- резистентность к глюкокортикоидным средствам (ГКС): (дефект глюкокортикоидных рецепто-ров с избыточной секрецией адренокортикотропного гормона (АКТГ) и дезоксикортикостерона);
- псевдогиперальдостеронизм 3-го типа (тубулопатии):
- синдром Гительмана (гипокалиемический метаболический алкалоз, гипермагниурия и гипомагниемия, сниженная экскреция кальция); синдром Лиддла (редкое наследственное заболевание с клинической картиной гиперальдостеронизма, но чрезвычайно низким уровнем альдостерона в крови; в основе лежит повышенная реабсорбция натрия в дистальных канальцах вследствие мутации гена b-субъединицы амилоридчувствительного натриевого канала);

Вторичный гиперальдостеронизм:

- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):
- органический вторичный гиперальдостеронизм, сочетающийся с АГ (стеноз почечных артерий, ренинпродуцирующая опухоль почки – ренинома);
- функциональный вторичный гиперальдостеронизм без АГ (гипонатриемия, гиповолемия, синдром Барттера (повышение экскреции калия с мочой, гипокалиемический алкалоз, гиперренинемия, гиперальдостеронизм, метаболический алкалоз, нормальное или пониженное АД);
- относительный вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся в результате нарушения метаболизма альдостерона (почечная, сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром).

Этиология

Первичный гиперальдостеронизм. Односторонняя альдостеронсекретирующая аденома (синдром Конна) – наиболее частая причина (60%), двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников (идиопатический альдостеронизм) – вторая по частоте причина (34%), двусторонняя альдостеронсекретирующая аденома, односторонняя альдостеронсекретирующая карцинома коры надпочечника.

Вторичный гиперальдостеронизм. Стеноз почечных артерий, злокачественная артериальная гипертензия, ренинсекретирующие опухоли, эктопические очаги секреции АКТГ, синдром Барттера, приём пероральных контрацептивов, различные состояния, сопровождаемые отёками (сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром), вызывают ишемию клеток юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к высвобождению ренина, увеличивающего содержание ангиотензинов и альдостерона.

Патогенез

Альдостерон – основной и самый активный минералокортикоидный гормон, секретируемый клубочковой зоной коры надпочечников. Альдостерон выполняет четыре важные биологические функции: повышает реабсорбцию натрия в почечных канальцах; увеличивает экскрецию калия; увеличивает секрецию протонов водорода; оказывает ингибиторный эффект на юкстагломерулярный аппарат почек, тем самым снижая секрецию ренина.

Первичный гиперальдостеронизм. Повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах сопровождается увеличением его уровня в крови. Задержка на-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

трия способствует задержке жидкости. Кроме того, повышенная концентрация натрия увеличивает чувствительность гладкомышечных клеток артериол к вазоактивным веществам, в т.ч. к ангиотензину II, катехоламинам и простагландинам. Все это наряду с избыточным потреблением соли способствует стойкому повышению артериального давления (АД), особенно диастолического. Задержка натрия в крови способствует развитию гиперволемии, подавляющей выработку ренина и ангиотензина II, что и наблюдается у больных первичным гиперальдостеронизмом. В связи с подавлением активности РААС при первичном гиперальдостеронизме наблюдается парадоксальное снижение концентрации альдостерона в крови в ответ на ортостаз.

Установлено, что примерно в 60 % случаев первичный гиперальдостеронизм обусловлен аденомой коры надпочечников, которая, как правило, бывает односторонней, размером не более 3 см (нечувствительна к ангиотензину II и не зависит от секреции АКТГ).

Вторая по частоте форма первичного гиперальдостеронизма – идиопатический гиперальдостеронизм встречается в 30–40 % случаев. Само название «идиопатический» говорит о том, что этиология гиперальдостеронизма неясна. Существует мнение, что идиопатический гиперальдостеронизм является заключительной стадией эволюции низкорениновой эссенциальной АГ. Развитие идиопатического альдостеронизма связано с двусторонней мелко- или крупноузелковой гиперплазией коры надпочечников. В клубочковой зоне гиперплазированных надпочечников секретируется избыточное количество альдостерона, что приводит к развитию АГ, гипокалиемии и снижению уровня ренина плазмы. Принципиальным отличием идиопатического гиперальдостеронизма является сохраненная чувствительность гиперплазированной клубочковой зоны к стимулирующему влиянию ангиотензина II. В данном случае образование альдостерона контролируется АКТГ.

Редкая форма первичного гиперальдостеронизма – гиперальдостеронизм, сочетающийся с двусторонней мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников; при этом прием ГКС приводит к снижению АД и нормализации обмена калия. При глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме образуется дефектный фермент в результате неравного кроссинговера генов 11b-гидроксилазы и альдостеронсинтетазы. В норме ген, кодирующий альдостеронсинтетазу, экспрессируется только в клубочковой зоне, и только в этой зоне синтезируется альдостерон. В результате мутации пучковая зона, главным регулятором функции которой является АКТГ, приобретает способность синтезировать альдостерон, а также большое количество 18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола.

Злокачественная опухоль коры надпочечников крайне редко является причиной первичного альдостеронизма.

Псевдогиперальдостеронизм. В основе патогенеза псевдогиперальдостеронизма лежат врожденный дефицит/дефект фермента 11b-ги-дроксистероиддегидрогеназы, врожденный дефицит P450c11, некоторые наследственные болезни. Синдром Лиддла является аутосомно-доминантным заболеванием. В его основе лежит мутация гена, кодирующего b- и/или g-части амилоридчувствительных натриевых канальцев почек. Это приводит к торможению синтеза ангиотензина I, его переходу в ангиотензин II и снижению секреции альдостерона.

Вторичный гиперальдостеронизм. При вторичном гиперальдостеронизме усиление секреции альдостерона обусловлено вненадпочечниковыми факторами (например, повышением активности ренина плазмы – АРП). Главное звено патогенеза вторичного гиперальдостеронизма – усиление секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек. К наиболее частым причинам усиления секреции ренина относятся:

- потеря натрия (ограничение хлорида натрия в диете, прием диуретиков, понос, сольтеряющие нефропатии);
- уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) (при кровопотере, дегидратации) или перераспределение внеклеточной жидкости со снижением объема крови в крупных сосудах при отечных синдромах (нефротический синдром, цирроз печени с асцитом, застойная сердечная недостаточность);
- нормальная беременность (возможны очень высокие уровни АРП и альдостерона, особенно во II и в III триместрах);
- чрезмерное потребление калия (непосредственная стимуляция секреции альдостерона);
- в редких случаях – спонтанная гиперсекреция ренина (при синдроме Барттера или ренинсекретирующих опухолях).

Клиника

Первичный гиперальдостеронизм характеризуется следующими синдромами:

- синдром АГ – практически у 100 % больных первичным гиперальдостеронизмом (постоян-но повышенное АД, особенно диастолическое, или кризовый характер АГ; как следствие, развивается выраженная гипертрофия левого желудочка с соответствующими изменениями на ЭКГ). У 50 % больных наблюдают поражение сосудов глазного дна, у 20 % – нарушение функции зрения;
- гипертензионные головные боли как при повышении АД, так и в результате гипергидратации головного мозга;
- признаки гипокалиемии обычно проявляются синдромом нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости. При этом развиваются мышечная слабость, утомляемость, судороги в мышцах, в тяжелых случаях – парезы и миоплегии. Степень выраженности мышечной слабости различна – от умеренной усталости и быстрой утомляемости до псевдо-паралитических состояний. Слабость мышц может быть распространенной либо охватывать определенные группы мышц, чаще нижних конечностей. Самым тяжелым проявлением гипокалиемической и нейротрофической миопатии служит рабдомиолиз. При глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме, напротив, отмечают нормокалиемию; а также гипокалиемический метаболический алкалоз, проявляющийся парестезиями и иногда тетанией;
- полиурический синдром обусловлен изменением функции почечных канальцев в условиях гипокалиемии; в результате развиваются полиурия, изогипостенурия, никтурия, возникает чувство жажды и полидипсия;
- возможны психоэмоциональные нарушения (обычно включающие астенический, тревожно-депрессивный и ипохондрически-сенестопатический синдромы). В их основе лежит водно-электролитный дисбаланс;
- нарушение толерантности к глюкозе – примерно у 50 % больных первичным гиперальдостеронизмом (вследствие нарушения секреции инсулина b-клетками поджелудочной железы в условиях гипокалиемии);

- возможны ортостатическая гипотония и брадикардия.

Указанные признаки не всегда присутствуют одновременно; нередко наблюдается малосимптомное или даже бессимптомное течение заболевания. Остальные виды гиперальдостеронизма встречаются чрезвычайно редко. Их особенности приведены ниже.

Вторичный гиперальдостеронизм. При вторичном гиперальдостеронизме ведущими клиническими симптомами будут проявления основной патологии, а не гиперальдостеронизма. Иногда возможно АГ, гипокалиемия, алкалоз.

Псевдогиперальдостеронизм. Псевдогиперальдостеронизм обычно сопровождается артериальной гипертензией, гипокалиемией, алкалозом. Для синдрома Лиддла характерно раннее начало (в возрасте от 6 месяцев до 4–5 лет) с тяжелой дегидратацией, гипокалиемией, прогрессирующей АГ, полидипсией и значительным отставанием ребенка в физическом и психическом развитии.

Диагностика

В диагностике синдрома первичного гиперальдостеронизма следует выделять три этапа.

Первый этап – скрининговое обследование пациентов с АГ для исключения первичного гиперальдостеронизма. При этом необходимо как минимум дважды определять уровень калия в крови у всех пациентов с АГ. Для гиперальдостеронизма характерна выраженная гипокалиемия (< 2,7 мэкв/л), не связанная с приемом гипотензивных лекарственных средств (ЛС). Однако возможен и нормокалиемический гиперальдостеронизм (уровень калия > 3, 5 мэкв/л).

Второй этап – диагностика синдрома первичного гиперальдостеронизма включает исследование уровня гормонов: АРП и альдостерона в крови или метаболитов альдостерона в суточной моче (альдостерон–18-глюкуронида). При первичном гиперальдостеронизме обнаруживают: низкую АРП. Однако нередко низкая активность ренина может быть обусловлена приемом диуретиков и вазодилататоров, которые стимулируют секрецию ренина. Кроме того, низкий уровень ренина отмечают у 25 % больных гипертонической болезнью и пожилых; высокий уровень альдостерона в крови или повышенную суточную экскрецию с мочой метаболитов альдостерона (альдостерон–18-глюкуронида). Однако у 30 % больных первичным гиперальдостеронизмом уровень альдостерона в крови нормальный. Следует помнить, что уровень альдостерона в крови и моче снижается при старении, а также при гиперволемии, гипокалиемии или повышенном потреблении натрия.

При сомнительных результатах исследований целесообразно провести стимуляционную пробу с нагрузкой натрием, основанную на увеличении ОЦК. Пациент при этом находится в горизонтальном положении. Введение 2 л изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 500 мл/ч в норме приводит к снижению уровня альдостерона не менее чем на 50 % от исходного. Уровень альдостерона в плазме выше 5–10 нг/дл (или 138–276 пкмоль/л) свидетельствует об автономности секреции альдостерона, т.е. о первичном гиперальдостеронизме.

Третий этап – определение нозологической формы синдрома гиперальдостеронизмавключает:

- проведение фармакологических тестов, например нагрузочной маршевой пробы, при кото-рой сравнивают уровни альдостерона, ренина и калия крови после ночного покоя и после 4-часовой ходьбы (для дифференциальной диагностики опухолевого и идиопатического генеза гиперальдостеронизма). При альдостероме, т.е. опухолевом происхождении гиперальдостеронизма, содержание альдостерона и АРП в крови после нагрузки будет ниже, чем до нагрузки. При идиопатическом гиперальдостеронизме концентрация альдостерона в указанные периоды почти не изменится. У здоровых людей в ответ на нагрузку отмечается повышение АРП и уровня альдостерона;
- оценку уровня 18-гидроксикортикостерона плазмы. Повышение уровня 18-гидроксикортикостерона является надежным признаком первичного гиперальдостеронизма. При идиопатическом гиперальдостеронизме уровень 18-гидроксикортикостерона в норме или незначи-тельно повышен;
- выявление повышенной экскреции с мочой метаболитов кортизола (18-оксикортизола и 18-гидроксикортизола), характерное для первичного гиперальдостеронизма.

Топическая диагностика позволяет установить локализацию и характеристики опухолей надпочечников, выявить гиперплазию надпочечников:

- ультразвуковое исследование (УЗИ). Это самый доступный и безопасный метод топической диагностики. Его чувствительность составляет 92 %, а при проведении интраоперационного УЗИ – более 96 %;
- КТ и МРТ надпочечников. Чувствительность КТ при диагностике альдостеронпродуцирующих аденом составляет 62 %, тогда как чувствительность МРТ достигает 100 %;
- сцинтиграфия надпочечников с 131I-холестерином. Чувствительность радиоизотопной сцинтиграфии надпочечников с 131I–6-бета-йодметил–19-норхолестерином (NP–59) сопоставима с чувствительностью КТ и МРТ и составляет около 90 %. Но специфичность этого метода, в т.ч. при диагностике односторонней мелко- и крупноузловой гиперплазии, приближается к 100 %. Асимметричное накопление радиоизотопа в ткани обоих надпочечников позволяет идентифицировать альдостеронсекретирующую аденому. При идиопатическом гиперальдостеронизме после введения NP–59 отмечается умеренное его поглощение обоими надпочечниками через 72–120 ч. Радиоизотопная сцинтиграфия позволяет установить локализацию различных опухолей надпочечников при аденоме диаметром от 0, 5 см, а также выявить диффузную либо диффузно-узловую гиперплазию обоих надпочечников при идиопатическом гиперальдостеронизме. Однако нужно учесть, что обязательна предварительная блокада щитовидной железы, т.к. NP–59 содержит радиоактивный йод;
- флебография надпочечников с селективным забором крови для исследования градиента концентрации альдостерона и ренина плазмы на разных уровнях венозного русла. Это высокоточный, но инвазивный и сложный метод дифференциальной диагностики при первичном гиперальдостеронизме.

Диагностика глюкокортикоидзависимого гиперальдостеронизма основывается на выявлении нормокалиемии; обнаружении повышенного образования и экскреции 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола с мочой; отсутствии изменения содержания альдостерона в ходе маршевой про-бы; резистентности к рутинной антигипертензивной терапии; результатах пробного лечения дексаметазоном (2

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

мг внутрь 1 р/сут в течение 4 недель) или преднизолоном (5 мг внутрь 2 р/сут в течение 4–6 недель). Эффективность терапии (исчезновение симптомов гиперальдостеронизма через 3–4 недели) указывает на глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм.

Установить диагноз семейных форм гиперальдостеронизма возможно только с помощью генетической диагностики:

- семейная форма первичного гиперальдостеронизма 1-го типа (глюкокортикоидзависи-мый первичный гиперальдостеронизм). Наследование по аутосомно-доминантному типу. Химерическое удвоение гена как следствие неравного перекреста между геном lip-гидроксилазы (CYP11B1) и геном альдостеронсинтазы (CYP11B2);
- семейная форма первичного гиперальдостеронизма 2-го типа. Отсутствует полиморфизм гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II, гена МЭН–1, гена альдостеронсинтетазы (GYP11B2), супрессорного гена p53 или супрессорного гена p16.

Синдром вторичного гиперальдостеронизма сопровождается гипокалиемией, алкалозом, высоким уровнем ренина и альдостерона в плазме крови при сохранении нормальных цифр АД. Такой синдром встречается при заболеваниях почек (нефрит, цистиноз, синдром Барттера, тубулопатии, характеризующиеся потерей кальция или магния, почечный канальцевый ацидоз).

Псевдогиперальдостеронизм. Наиболее точно диагноз отдельных форм псевдогиперальдостеронизма устанавливается с помощью молекулярно-генетического исследования путем обнаружения типичных мутаций или при установлении характерной аминокислотной последовательности измененных белков.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится между различными формами первичного и вторичного гиперальдостеронизма, а также псевдогиперальдостеронизма (см. выше).

Лечение

Первичный гиперальдостеронизм.Основным методом лечения больных с альдостеромами является хирургический. В настоящее время все шире применяется проведение лапароскопического удаления пораженного надпочечника. Перед операцией необходима 4-недельная подготовка, включающая высокие дозы антагонистов альдостерона (спиронолактона). Такая терапия позволяет снизить АД, нормализовать содержание калия в организме и функцию РААС. При недостаточном снижении АД на фоне антагонистов альдостерона проводят подбор антигипертензивной терапии с использованием ЛС практически всех групп. Считают, что наиболее патогенетически обосновано назначение антагонистов кальция, которые блокируют стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона благодаря блокаде входа кальция в клетку. Также для коррекции гипокалиемии используют калийсберегающие диуретики (триамтерен, амилорид), возможно назначение препаратов калия.

При подозрении на двустороннюю гиперплазию надпочечников хирургическое вмешательство показано только в тех случаях, когда выраженную и сопровождающуюся клиническими симптомами гипокалиемию не удается купировать медикаментозно с помощью спиронолактона, триамтерена или амилорида. Предоперационная подготовка также направлена на устранение эффектов избытка альдостерона.

При первичном гиперальдостеронизме в сочетании с двусторонней мелко- или крупноузелковой гиперплазией коры надпочечников показана медикаментозная терапия. При ее неэффективности проводят двустороннюю тотальную адреналэктомию с последующей постоянной заместительной терапией ГКС.

При идиопатическом гиперальдостеронизме методом выбора является консервативное лечение. Для коррекции АД, устранения гипокалиемии рекомендуют антагонисты альдостерона, дигид-ропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики. Лишь при неэффективности медикаментозной терапии рекомендуется прибегать к хирургическому вмешательству.

При альдостеронсекретирующей карциноме надпочечника показано оперативное лечение в сочетании с химиотерапией (при подозрении на метастазы).

Предоперационная подготовка. В рамках предоперационной подготовки больным первичным гиперальдостеронизмом назначают:

- аминоглутетимид 250 мг 2–3 р/сут (в 8–9 ч и в 16–18 ч); при необходимости возможно увеличение дозы на 250 мг/сут каждую неделю до максимально переносимой дозы, но не более 1000–1500 мг/сут, 4 нед. (лечение проводят под контролем АД, клинического анализа крови, гормонов щитовидной железы, уровня кортизола в суточной моче не реже чем 1 раз в 10–14 сут.) или
- спиронолактон внутрь 50–100 мг 2–4 р/сут, 2 нед. (после достижения эффекта возможно снижение дозы до 50 мг 2–4 р/сут, в такой дозе ЛС принимают еще 2 нед.). В случае развития побочных эффектов спиронолактона возможна комбинированная терапия меньшими дозами спиронолак-тона и калийсберегающими диуретиками:
- спиронолактон внутрь 25–50 мг 2 р/сут, 4 нед. + амилорид внутрь 5–20 мг 1 р/сут, 4 нед. или триамтерен внутрь 50–100 мг 1–2 р/сут, 4 нед. При сохранении повышенного АД на фоне приема спиронолактона и аминоглютетимида к лечению добавляют антигипертензивные ЛС, прежде всего блокаторы кальциевых каналов: амлодипин внутрь 5–10 мг 1–2 р/сут, 4 нед., или верапамил внутрь 40–80 мг 3–4 р/сут, 4 нед., или дилтиазем внутрь 60–180 мг 1–2 р/сут, 4 нед., или нифедипин внутрь 10–20 мг 2–4 р/сут, 4 нед., или фелодипин внутрь 5–10 мг 1–2 р/сут, 4 нед. Каптоприл внутрь 12,5–25 мг 3 р/сут, 4 нед., или периндоприл внутрь 2–8 мг 1 р/сут, 4 нед., или рамиприл внутрь 1,25–5 мг 1 р/сут, 4 нед., или трандолаприл внутрь 0, 5–4 мг 1 р/сут, 4 нед., или фозиноприл внутрь 10–20 мг 1 р/сут, 4 нед., или хинаприл внутрь 2,5–40 мг 1 р/сут, 4 нед., или эналаприл внутрь 2,5–10 мг 2 р/сут, 4 нед.

В случае недостаточной стабилизации АД возможно добавление антигипертензивных ЛС других классов (целесообразно ведение больного совместно с кардиологом).

Терапия в послеоперационном периоде. Заместительная терапия в послеоперационном пе-риоде включает: гидрокортизон в/м 25–50 мг каждые 4–6 ч, 2–3 сут., с постепенным снижением дозы в течение нескольких дней до полной отмены ЛС при отсутствии признаков надпочечниковой недостаточности.

Постоянная терапия в отсутствие необходимости или при невозможности оперативного лечения. Для постоянного лечения идиопатического гиперальдо-

стеронизма и при невозможности оперативного лечения аденомы или карциномы надпочечника назначают:

- аминоглутетимид 250 мг 2–3 р/сут (в 8–9 ч и в 16–18 ч); при необходимости возможно уве-личение дозы на 250 мг/сут каждую неделю до максимально переносимой дозы, но не более 1000–2500 мг/сут, постоянно (лечение проводят под контролем АД, клинического анализа крови, гормонов щитовидной железы, уровня кортизола в суточной моче не реже чем 1 раз в 10–14 сут.) или
- спиронолактон внутрь 50 мг 2 р/сут, постоянно (лечение проводят под контролем уровня калия в крови каждые 2 нед.; целесообразно назначение минимальных эффективных доз ЛС). Для профилактики побочных эффектов спиронолактона возможна комбинированная терапия меньшими дозами спиронолактона и калийсберегающими диуретиками:
- спиронолактон внутрь 25–50 мг 1–2 р/сут, постоянно (лечение проводят под контролем уровня калия в крови каждые 2 нед.) + амилорид внутрь 5–20 мг 1 р/сут, постоянно, или триамтерен внутрь 50–100 мг 1–2 р/сут, постоянно. При выраженной гипокалиемии к терапии добавляют препараты калия: калия хлорид внутрь 40–100 мэкв/сут (в пересчете на калий), до нормализации уровня калия (уровень калия в крови определяют каждые 2–3 сут.), или калия цитрат/калия бикарбонат внутрь 40–100 мэкв/сут (в пересчете на калий), до нормализации уровня калия (уровень калия в кро-ви определяют каждые 2–3 сут.).

После нормализации уровня калия в крови дозу калия снижают: калия хлорид внутрь 16–24 мэкв/сут (в пересчете на калий), длительно, под контролем уровня калия в крови, или калия цитрат/калия бикарбонат внутрь 16–24 мэкв/сут (в пересчете на калий), длительно, под контролем уровня калия в крови.

Терапия ГКС глюкокортикоидзависимой формы гиперальдостеронизма. Глюкокортикоидзависимая форма гиперальдостеронизма не требует оперативного вмешательства. Лечение таких больных дексаметазоном уже через 3–4 недели полностью нормализует АД и устраняет гормональные и метаболические нарушения (гипокалиемию, гиперальдостеронизм, гипоренинемию). Подбирают такую минимальную дозу ГКС, при приеме которой показатели АД остаются в нормальных пределах: дексаметазон внутрь 2 мг 1 р/сут, постоянно, или преднизолон внутрь 5 мг 2 р/сут, постоянно.

Псевдогиперальдостеронизм. Для лечения псевдогиперальдостеронизма используются не-большие дозы дексаметазона, которые устраняют все симптомы гиперминералокортицизма. Прием амилорида или спиронолактона также корригирует электролитные нарушения и гипертонию. ЛС выбора при лечении больных с синдромом Лиддла является триамтерен: внутрь 50–100 мг 1–2 р/сут, постоянно. Однако единственным радикальным методом лечения больных с синдромом Лиддла на сегодняшний день является пересадка почки.

Вторичный гиперальдостеронизм. Лечение вторичного гиперальдостеронизма определяется в каждом случае конкретным заболеванием (лечение хронической сердечной недостаточности, компенсация цирроза печени и т.д.).

Оценка эффективности лечения. Критериями эффективности лечения считают нормализа-цию уровня АД, концентрации калия в крови, результатов нагрузочных проб (например, маршевой), достижение соответствующего возрасту

уровня ренина, альдостерона, отсутствие признаков рециди-ва опухоли по данным методов топической диагностики.

Прогноз

Хирургическое лечение позволяет добиться выздоровления в 50–60 % наблюдений при верифицированной альдостеронпродуцирующей аденоме надпочечника. При гиперальдостеронизме, обусловленном одиночной аденомой на фоне диффузной или диффузно-узловой гиперплазии коры надпочечника, полного выздоровления добиться, как правило, не удается. Для достижения и поддержания ремиссии в таких случаях требуется практически постоянная терапия спиронолактоном, а у ряда больных – и ингибиторами стероидогенеза. Аналогичная терапия требуется больным, оперированным (односторонняя адреналэктомия) по поводу гиперальдостеронизма, обусловленного двусторонней диффузной или диффузно-узловой гиперплазией коры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимухамедова Г.А. Клинико-генетические аспекты адренальных инциденталом: Дисс.... канд. мед. наук. – Ташкент, 2011.
2. Гарагезова А.Р., Калинин А.П., Лукьянчиков В.С. Классификация, этиология и патогенез синдрома минералкортицизма // Клин.мед. – 2000. – № 10. – С. 4–7.
3. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.М. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. – М.: Медицина, 2000. – С. 353–358.
4. Калинин А.П., Тишенина Р.С, Богатырев О.П. и др. Клинико-биохимические тесты в изучении отдаленных результатов хирургического лечения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы. – М.: МОНИКИ, 2000.
5. Молашенко Н.В., Юкина М.Ю., Солдатова Т.В., Рогаль Е.А. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). // Проблемы эндокринологии. – М., 2010. – № 1. – С. 48–56.
6. Павленко А.К., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Диагностика первичного гиперальдостеронизма // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47(2). – С. 15–25.
7. Трошина Е.А., Бельцевич Д.Г., Молашенко Н.В. Первичный гиперальдостеронизм. // Проблемы эндокринологии. – М., 2008. – № 6. – С. 4–9.
8. Халимова З. Ю., Алимухамедова Г.А. «Дисметаболический синдром у больных с надпочечниковой артериальной гипертензией». Научно-практический журнал «Врач-аспирант», г. Воронеж, 2009г., №7(34) 512–517
9. Щетинин В.В., Майстренко Н.А., Егиев В.Н. Новообразования надпочечников / Под ред. В.Д. Федорова. – М.: Мед.практика, 2002.
10. Эндокринология / Под ред. проф. П.Н. Боднара. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.
11. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. «Особенности клинического течения случайно выявленных образований надпочечников». «Международный эндокринологический журнал», Украина. №2(58), 2014г. 47–52
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. – М.: Медицина, 2002. – С. 653–668.
13. Бельцевич Д.Г. Первичный гиперальдостеронизм. Клинические рекомендации. // Эндокринная хирургия. – М., 2008. – № 2 (3). – С. 6–20.
14. Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Ирмякова А.Р. Дифференциальная диагностика первичного гиперальдостеронизма и показания к операции. // Проблемы эндокринологии. – М., 2007. – № 6. – С. 48–51.
15. Борнстейн С.Р., Стратакис К.А., Крусос Дж.П. Опухоли коры надпочечников: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 11. – С. 30–43.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

16. Ветшев П. С., Ипполитов Л. И., Полунин Г. В., Сотникова В.А. Первичный гиперальдостеронизм. Диагностика, хирургическое лечение и его результаты // Хирургия. – М., 2002.- № 9.- С. 28 – 32.
17. Ветшев П.С., Подзолков В.И., Ипполитов Л.И. и др. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма. // Проблемы эндокринологии. – М., 2004. – Т.50, № 6.- С. 18–26.
18. Гарагезова А.Р., Калинин А.П., Лукьянчиков В.С. Диагностика и лечение минералкортицизма // Клин.мед. – 2000. – № 11. – С. 4–8.
19. Funder J. W. et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 93. – №. 9. – С. 3266–3281.
20. Ilias I., Sahdev A., Reznek R. H, Grossman A. B, and Pacak K.The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods // Endocr. Relat. Cancer. – 2007. – Т. 14. – № 3. – C.587 – 599
21. Young W.F. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. // Clin. Endocrinol. (Oxf).– 2007. – № 66. – С. 607–618
22. Gallay B. J. et al. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio //American Journal of Kidney Diseases. – 2001. – Т. 37. – №. 4. – С. 699–705.
23. Rossi G. P. et al. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1, 125 hypertensive patients //Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Т. 48. – №. 11. – С. 2293–2300.
24. Young Jr W. F. Minireview: primary aldosteronism – changing concepts in diagnosis and treatment //Endocrinology. – 2003. – Т. 144. – №. 6. – С. 2208–2213.
25. Sawka A. M. et al. Primary aldosteronism: factors associated with normalization of blood pressure after surgery //Annals of internal medicine. – 2001. – Т. 135. – №. 4. – С. 258–261.
26. Rayner B. L., Opie L. H., Davidson J. S. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism //South African medical journal= Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. – 2000. – Т. 90. – №. 4. – С. 394–400.
27. Rossi G. P. et al. Primary aldosteronism: cardiovascular, renal and metabolic implications // Trends in Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Т. 19. – №. 3. – С. 88–90.
28. Atlas S. A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition //Journal of managed care pharmacy. – 2007. – Т. 13. – №. 8 Supp B. – С. 9–20.
29. Ganguly A. Primary aldosteronism //New England Journal of Medicine. – 1998. – Т. 339. – №. 25. – С. 1828–1834.
30. Seifarth C. et al. Influence of antihypertensive medication on aldosterone and renin concentration in the differential diagnosis of essential hypertension and primary aldosteronism //Clinical endocrinology. – 2002. – Т. 57. – №. 4. – С. 457–465.
31. Mansmann G. et al. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management //Endocrine reviews. – 2004. – Т. 25. – №. 2. – С. 309–340.
32. Lingam R. K. et al. CT of primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome): the value of measuring the adrenal gland //American Journal of Roentgenology. – 2003. – Т. 181. – №. 3. – С. 843–849.
33. Phillips J. L. et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Т. 85. – №. 12. – С. 4526–4533.
34. Young Jr W. F. Primary aldosteronism: management issues //Annals of the New York Academy of Sciences. – 2002. – Т. 970. – С. 61–76.
35. Chao C. T. et al. Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review // Annals of medicine. – 2013. – Т. 45. – №. 4. – С. 375–383.

4.18. ПЕРВИЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Определение.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН) (недостаточность коры надпочечников, первичный гипокортицизм) – клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате разрушения последней различными деструктивными процессами. Первичный гипокортицизм аутоиммунной и туберкулезной этиологии обозначается термином «болезнь Аддисона».

Эпидемиология.

ПХНН является относительно редким заболеванием. Частота новых случаев составляет от 40–60 до 100–110 на 1 млн взрослых в год.Смертность от этого заболевания среди взрослого населения составляет 0, 04%. ПХНН Чаще встречается у мужчин; соотношение мужчин и женщин, страдающих этим заболеванием, 2:1.

Классификация. Этиология.

– аутоиммунную деструкцию коры надпочечников:
– изолированную;
– при аутоиммунном полигландулярном синдроме (АПС) 1-го типа;
– при АПС 2-го типа;
– туберкулез надпочечников;
– адренолейкодистрофию;
– ятрогенную ПХНН (вследствие двусторонней адреналэктомии);
– метастатическое и опухолевое поражение надпочечников;
– геморрагический инфаркт надпочечников (ДВС-синдром, синдром Уотерхауса – Фридериксена);
– редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др.

Патогенез.

Для развития ПХНН необходимо разрушение 90 % коры обоих надпочечников.

Аутоиммунная деструкция коры надпочечников в настоящее время является основной причиной ПХНН. На ее долю в развитых странах приходится до 90 % случаев и более ПХНН. В 40 % случаев и более ПХНН аутоиммунного генеза встречается в рамках АПС. Деструкция надпочечников туберкулезным процессом занимает второе место в ряду этиологических факторов ПХНН. Туберкулез надпочечников развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий.

Адренолейкодистрофия (АЛД) (болезнь Зимерлинга – Кройцфельдта, меланодермическая лейкодистрофия) – это заболевание с Х-сцепленным рецессивным типом наследования; основным проявлением АЛД является поражение белого вещества центральной нервной системы (ЦНС) и коры надпочечников в результате нарушения метаболизма и аккумуляции в этих тканях длинноцепочечных жирных кислот (ДЖК). Предположительная распространенность заболевания составляет 1 на 100 000–150 000 мужчин. Первичный гипокортицизм, резвившейся при АЛД, имеет наиболее тяжелый прогноз по сравнению с ПХНН другого генеза, что определяется сопутствующей неврологической патологией. Помимо коры надпо-

чечников при АЛД нередко отмечают поражение яичек с развитием первичного гипогонадизма.

Поражение надпочечников метастазами опухолей встречается достаточно часто. Метастазы рака молочной железы поражают надпочечники примерно в 58 % случаев, бронхогенного рака легкого – в 36–40 %, меланомы – в 33 % случаев. Однако ПХНН при этом развивается очень редко, поскольку для этого необходимо разрушение 90 % коры обоих надпочечников. Латентно протекающая ПХНН выявляется у 8–12 % больных ВИЧ-инфекцией. Наиболее часто ПХНН развивается в результате поражения надпочечников инфильтративным процессом с последующей деструкцией ткани (цитомегаловирусная инфекция, грибковые инфекции, саркома Капоши, лимфома и т.д.).

В основе патогенеза ПХНН лежит абсолютный дефицит кортикостероидов. Наиболее тяжелые метаболические сдвиги развиваются вследствие дефицита основного минералокортикоида – альдостерона. Этот дефицит приводит к потере натрия и воды через почки и ЖКТ. В результате развиваются обезвоживание, гипотония и желудочно-кишечные расстройства. В тяжелых случаях, при развитии выраженной гипонатриемии и гипоосмолярности, происходит нарушение трансмембранного гомеостаза с последующим развитием клеточной дегидратации. Наиболее тяжелые в этом плане изменения наблюдаются со стороны ЦНС и могут включать прогрессирующее нарушение сознания, кому и смерть больного. Параллельно с потерей натрия и воды происходит задержка калия. В наиболее явной форме гиперкалиемия проявляется нарушением работы сердца – гиперкалиемической миокардиодистрофией. Дефицит кортизола – основного адаптогенного гормона человеческого организма приводит к снижению сопротивляемости к различным эндо- и экзогенным стрессорным воздействиям (чаще всего инфекциям), на фоне чего и происходит декомпенсация заболевания. Принципиальное значение имеет выпадение такой функции кортизола, как стимуляция глюконеогенеза и гликогенолиза в печени, а также пермиссивные эффекты кортизола в отношении тиреоидных гормонов и катехоламинов.

Клиника

- Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек.
- Похудение.
- Общая слабость, астения, депрессия.
- Артериальная гипотония.
- Диспептические расстройства (разлитые боли в животе, тошнота, рвота, анорексия, поносы, запоры).
- Пристрастие к соленой пище.
- Приступы гипогликемии.
- Гиперпигментация кожи и слизистых. Это наиболее известный и типичный симптом ПХНН. Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. Вначале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца: лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированы: соски, мошонка, наружные половые органы. Большую диагностическую ценность имеет гиперпигментация мест трения и видимых слизистых. Характерна гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей кожи, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Оттенок кожи

может варьировать от дымчатого, бронзового («бронзовая болезнь»), цвета загара, «грязной» кожи вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистой губ, десен, щек, мягкого и твердого неба.
- Похудание относится к характерным симптомам ПХНН; прогрессирующее увеличение веса пациента на протяжении предполагаемого анамнеза практически исключает диагноз.
- Общая и мышечная слабость в начале заболевания может быть выражена умеренно (снижение работоспособности) и достигает значительных степеней при декомпенсации (вплоть до адинамии).
- Важнейший симптом ПХНН – артериальная гипотония. Наличие у больного выраженной систолической и диастолической гипертонии в большинстве случаев позволяет исключить диагноз ПХНН.
- Диспептические расстройства той или иной выраженности имеются практически всегда. Характерный симптом ПХНН, патогенетически связанный с выраженной потерей натрия, – это пристрастие к соленой пище.

Тяжелые инфекции, прием ряда лекарственных средств, травма или хирургическое вмешательство могут спровоцировать декомпенсацию заболевания с развитием острой надпочечниковой недостаточности (аддисонический криз).

Диагностика.

Диагностический поиск при ПХНН включает следующие этапы:

– оценка клинических проявлений (на основании данных клинической картины высказывается предположение о наличии ПХНН);

– лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма (на этом этапе при помощи гормональных исследований, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией, необходимо доказать или отвергнуть наличие дефицита кортикостероидов);

– этиологическая диагностика (выяснение причины деструкции коры надпочечника)

Лабораторное подтверждение синдрома гипокортицизма.

Определение уровня кортизола крови имеет ограниченное диагностическое значение, поскольку у многих больных ПХНН он нередко оказывается на нижней границе нормы.

Простым, но недостаточно надежным методом диагностики ПХНН является определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой. При развернутой клинической картине первичного гипокортицизма обнаружение значительного снижения суточной экскреции свободного кортизола с мочой позволяет подтвердить диагноз и приступить к лечению.

При стертой клинической картине ПХНН, а также при пограничных или сомнительных результатах определения экскреции кортизола пациентам показано проведение теста с 1–24-АКТГ (первые 24 аминокислоты 39-аминокислотной молекулы АКТГ). Проведение теста с 1–24-АКТГ целесообразно в любой ситуации, когда врач не имеет опыта работы с больными ПХНН или у пациента отсутствует хотя бы один из таких симптомов, как выраженная меланодермия, похудение, артериальная гипотония и диспепсия. Стимуляционный тест с исследованием уровня кортизола плазмы через 30 и 60 мин после внутривенного введения 250 мг (25 ЕД) 1–24-АКТГ на 5 мл физиологического раствора – классическое исследование

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

в диагностике первичного гипокортицизма. Повышение уровня кортизола более 500 нмоль/л надежно исключает ПХНН.

В связи с частым отсутствием препаратов 1–24-АКТГ короткого действия можно использовать синтетический аналог АКТГ тетракозактид (препарат-депо): в 21–22 ч пациенту глубоко внутримышечно вводят 250–1000 мкг лекарственного средства; на следующий день в 8–9 ч утра исследуют уровень кортизола плазмы. Обнаружение уровня кортизола > 500–550 нмоль/л позволяет исключить ПХНН.

Результаты общего клинического и биохимического анализов крови имеют ограниченное значение в диагностике ПХНН. Для ПХНН характерны гиперкалиемия и, реже, гипонатриемия, нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия. Кроме того, при ПХНН отмечают повышение активности ренина плазмы и уровня АКТГ.

Этиологическая диагностика.

– Исключение туберкулезной этиологии ПХНН (рентгенография органов грудной клетки, консультация фтизиатра).

– При отсутствии данных о туберкулезном процессе устанавливают диагноз предположительно идиопатической (аутоиммунной) болезни Аддисона. Веским аргументом в пользу этого диагноза служит наличие у пациента сопутствующих аутоиммунных эндокринопатий, т.е. АПС. Специфическими иммунологическими маркерами аутоиммунной деструкции коры надпочечников являются аутоантитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза – 21-гидроксилазе (P450c21), 17□-гидроксилазе (P450c17) и ферменту отщепления боковой цепи (P450scc). При изолированной ПХНН наибольшее диагностическое значение имеют антитела к P450c21. Метод применяется редко.

– АЛД можно заподозрить при сочетании ПХНН с различного рода неврологической симптоматикой (в частности, с периферической нейропатией). Лабораторным маркером АЛД является повышение уровня длинноцепочечных жирных кислот в биологических жидкостях. Определяют уровни тетракозановой (C24:0), пентакозановой (C25:0) и гексакозановой (C26:0) кислот в плазме, а также их отношение к уровню бегеновой кислоты (C22:0). При подозрении на АЛД обязательным исследованием является МРТ головного мозга для выявления демиелинизирующего процесса.

– Традиционно в этиологической диагностике ПХНН инструментальным методам, позволяющим визуализировать надпочечники (рентгеновское исследование, компьютерная томография, МРТ), отводится небольшая роль. Тем не менее при туберкулезе возможно выявление увеличенных надпочечников, иногда кальцинатов.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ПХНН проводят со следующими заболеваниями и состояниями:

– снижение веса иного генеза;

– гипотония, гипогликемия, гипонатриемия/гиперкалиемия иной природы;

– гиперпигментация иного генеза.

Лечение.

Заместительная терапия ПХНН подразумевает обязательное комбинированное назначение ГКС и минералокортикоидов.

Заместительная терапия минералокортикоидами. Современная заместительная терапия ПХНН минералокортикоидами подразумевает использование только одного лекарственного средства – 9а-фторкортизола (флудрокортизона): утром после еды 0, 05–0, 10 мг 1 р/сут внутрь (возможно увеличение дозы до 0, 2 мг), длительно.

Заместительная терапия ГКС. В качестве глюкокортикоидного компонента терапии могут назначаться различные лекарственные средства, при этом нужно иметь в виду следующее:

– циркадный характер секреции ГКС в норме;

– короткий период полужизни естественного и основного ГКС человека кортизола и лекарственных средств, содержащих кортизол;

– отсутствие объективных (лабораторных) критериев адекватности заместительной терапии ГКС, пригодных для повседневной практики. Наиболее используемым в мире глюкокортикоидным лекарственным средством для заместительной терапии ПХНН является таблетированный гидрокортизон (короткого действия). Отрицательным свойством синтетических лекарственных средств является их относительно узкий терапевтический диапазон. Лекарственным средством выбора у детей и подростков является именно гидрокортизон, поскольку терапия синтетическими препаратами может вызвать задержку роста у детей. У взрослых возможно назначение ГКС средней продолжительности действия (преднизолона).

Назначают гидрокортизон внутрь 10–20 мг утром и 5–10 мг после обеда (2-разовый режим) или 10–15 мг утром, 5–10 мг после обеда, 5 мг вечером (3-разовый режим), длительно или преднизолон внутрь 5 мг утром и 2,5 мг после обеда, длительно. Профилактика декомпенсации заболевания и развития острой надпочечниковой недостаточности при ПХНН подразумевает увеличение дозы ГКС при возникновении сопутствующих заболеваний, а также переход на парентеральное введение в случае тяжелых заболеваний, операций. Следует заметить, что при быстрой стабилизации состояния пациента, например при плановых операциях, нет необходимости в долгой терапии большими дозами гидрокортизона. Нужно по возможности быстрее переходить на таблетированные лекарственные средства, пусть в несколько большей дозе, чем до операции. Передозировка ГКС в послеоперационном периоде приводит к замедленному заживлению операционной раны и развитию в связи с этим осложнений. При родоразрешении – как при per vias naturalis, так и при оперативном – принята аналогичная тактика заместительной терапии.

Таким образом, при легких простудных и иных заболеваниях (без высокой лихорадки) дозу ГКС увеличивают в 2–3 раза. Например, если пациент получал 7, 5 мг преднизолона (5 мг утром, 2,5 мг после обеда), доза увеличивается до 15 мг (10 мг утром, 5 мг после обеда).

При тяжелых заболеваниях, например при гриппе с лихорадкой, отменяют пероральные ГКС, назначают гидрокортизон (суспензия) в/м 75 мг утром, 50 мг в обед, 25 мг вечером, до нормализации состояния. При малых и кратковременных вмешательствах (экстракция зуба и т.д.) назначают гидрокортизон (суспензия) в/м 50 мг однократно за 15–30 мин до манипуляции.

При больших оперативных вмешательствах назначают гидрокортизон (суспензия) в/м 100 мг перед началом операции + гидрокортизон в/в капельно 200–300 мг во время операции (в зависимости от длительности вмешательства).

После стабилизации сопутствующего заболевания, гемодинамики и общего самочувствия пациента переходят на схему для тяжелых заболеваний.

Оценка эффективности лечения

Адекватность терапии оценивается отдельно по минералокортикоидному и глюкокортикоидному компонентам.

По минералокортикоидному компоненту:

– нормальные уровни калия и натрия плазмы;

– нормальный или умеренно повышенный уровень активности ренина плазмы;

– нормальное (комфортное) АД;

– отсутствие отечности, задержки жидкости (признаки передозировки лекарственных средств).

По глюкокортикоидному компоненту:

– клиническая картина; надежные объективные (лабораторные) критерии отсутствуют;

– минимально выраженные жалобы на слабость и низкую работоспособность;

– отсутствие выраженной гиперпигментации кожи и постепенный регресс пигментации;

– поддержание нормальной массы тела, отсутствие жалоб на постоянное чувство голода и при-знаков передозировки (ожирение, кушингоид, остеопения);

– отсутствие гипогликемических эпизодов, нормальное АД.

Прогноз.

Прогноз больных с ПХНН во многом зависит от успеха профилактики и лечения острого гипокортицизма.

Осложнения. Острая надпочечниковая недостаточность.

Аддисонический криз чаще развивается у лиц с первичной или вторичной надпочечниковой недостаточностью, когда они подвергаются воздействию стресса, инфекций, травм, хирургических вмешательств или дегидратации, связанной с потерей соли, рвотой, поносами.

Острая надпочечниковая недостаточность может возникать в результате тромбоза или эмболии первично поврежденных надпочечников (синдром Уотерхауса – Фридериксена). При этом геморрагический инфаркт надпочечных желез возникает на фоне менингококковой инфекции, пневмококковой или стрептококковой бактериемии, при полиомиелите или гриппе. Синдром Уотерхауса – Фридериксена наблюдается у пациентов разного возраста, в том числе у новорожденных после родовой травмы и инфекционно-токсического воздействия.

Особую группу лиц составляют больные неэндокринными заболеваниями, в течение длительного времени принимающие глюкокортикоиды (за счет угнетения активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы). Острое кровоизлияние в надпочечники может возникнуть при стрессе, травме, объемной операции, сепсисе, ожогах, лечении препаратами кортикотропина и антикоагулянтами, а также во время беременности.

Существует мнение, что острая надпочечниковая недостаточность является формой проявления нарушения общего адаптационного синдрома вследствие тяжелого сепсиса и перенапряжения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Таким образом, адреналовый криз обусловлен быстрым (молниеносным) уменьшением или прекращением секреции гормонов коркового вещества

надпочечников. Отсутствие секреции глюко- и минералокортикоидов приводит к потере ионов натрия, хлоридов, жидкости, уменьшается их всасывание в кишечнике. Возникающая гиперкалиемия приводит к нарушению сократительной способности миокарда. Превалируют эффекты инсулина, снижается уровень глюкозы крови. Гипогликемия не сопровождается усилением продукции глюкозы печенью, что иногда приводит к гипогликемической коме. Для острой надпочечниковой недостаточности характерно снижение функции почек, что сопровождается повышением уровня небелкового азота крови, снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением реабсорбции воды и электролитов.

Клиника.

Острая надпочечниковая недостаточность чаще развивается на фоне болезни Аддисона, когда больной подвергается стрессу, инфекционным заболеваниям, травме, оперативному вмешательству или проводится неадекватная терапия хронической надпочечниковой недостаточности.

Продолжительность адреналового криза составляет от нескольких часов до двух суток в зависимости от степени надпочечниковой недостаточности.

Острый гипокортицизм проявляется сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными и нервно-психическими нарушениями. Для него характерны: гипотензия и шок, высокая температура, дегидратационный синдром, тошнота, рвота, анорексия, слабость, апатия, депрессивные состояния, гипогликемия.

Анорексия, тошнота и рвота возрастают и приводят к снижению объема циркулирующей жидкости, гиповолемическому шоку, который сопровождается снижением давления, цианозом, одышкой, нитевидным пульсом. Боль в животе может имитировать клинику «острого живота». Температурная реакция, встречающаяся часто, возникает в результате инфекции или гипокортицизма. Гиперпигментация может помочь в постановке диагноза, как и имеющиеся гипонатриемия, гиперкалиемия, лимфоцитоз, эозинофилия, гипогликемия.

Диагноз острой надпочечниковой недостаточности устанавливается на основании анамнеза (наличие туберкулеза, аутоиммунных процессов, заболевания и травмы центральной нервной системы, операции и лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области, глюкокортикоидная терапия), характерной клинической картины и дополняется лабораторными данными. Гипонатриемия и гиперкалиемия, типичные для надпочечниковой недостаточности, возникают не во всех случаях острого состояния, а гиперазотемия обнаруживается всегда, отмечается снижение уровня глюко- и минералокортикоидов. При проведении компьютерной томографии можно обнаружить двустороннее увеличение надпочечников.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности.

Показано немедленное введение глюкокортикоидов, минералокортикоидов и проведение противошоковой терапии. Гидрокортизона гемисукцинат вводят внутривенно струйно и капельно. Начиная лечение с внутривенного струйного введения 100–150 мг гидрокортизона сукцината, параллельно внутривенно капельно назначают по 500 мл 0, 9% раствора натрия хлорида и 5% раствора глюкозы со 100–150 мг гидрокортизона сукцината.

Глюкокортикоидная терапия

1. Назначение гидрокортизона гемисукцината или фосфата внутривенно каждые 6 часов 100–150 мг в первые сутки.

2. При стабилизации состояния пациента дозу уменьшают на 50 мг каждые 6 часов.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

3. Доведение терапии глюкокортикоидами до поддерживающих доз к 4–5-му дню (15–20 мг утром и 10 мг в 16–17 часов, возможно per os) и добавление минералокортикоидов 0, 05–0, 1 мг/сут утром.

4. При нестабильном состоянии или при появлении осложнений дозу гидрокортизона увеличивают до 200–400 мг/сут.

Общие мероприятия

1. Коррекция электролитов, регидратация, ликвидация гипогликемии (внутривенное введение 0, 9% раствора натрия хлорида, 5% раствора глюкозы).

2. Ликвидация причин, вызвавших острую надпочечниковую недостаточность.

Прогноз при возникновении острой надпочечниковой недостаточности при несвоевременных диагностике и лечении – летальный. Это во многом зависит от причин и степени обратимости поражения коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний (руководство). – М.: Медицина, 2002. – 752 с.
2. Боднар П.Н. (ред.). Эндокринология. – Винница: Нова книга, 2007. – 344 с.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Учебник. – 2-е изд. – М.: Ме-диа, 2009. – 432 с.
4. Казаков А.В., Кравчун Н.А., Ильина И.М. и др. Словарь-справочник эндокринолога. – Харь-ков: «С.А.М.», 2009. – 682 с.
5. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ / Под общ.ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Литтерра, 2006. – С. 406–428.
6. Халимова З.Ю., Алиева Д.А. «Нейроэндокринные нарушения у женщин репродуктивного возраста у женщин с хронической недостаточностью коры надпочечников». «Журнал теоретической и клинической медицины». г.Ташкент. – 2014. – №6. – С. 176–178.
7. Швед М.І., Пасечко Н.В., Мартинюк Л.П. та ін. Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. – 344 с.
8. Nussey S.S., Whitehead S.A. Endocrinology. An integrated approach. – BIOS Scientific Publishers Limited, 2001. – 358 p.
9. Arlt W., Allolio B. Adrenal insufficiency //The Lancet. – 2003. – Т. 361. – №. 9372. – С. 1881–1893.
10. Dorin R. I., Qualls C. R., Crapo L. M. Diagnosis of adrenal insufficiency //Annals of Internal Medicine. – 2003. – Т. 139. – №. 3. – С. 194–204.
11. Arlt W. et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency //New England Journal of Medicine. – 1999. – Т. 341. – №. 14. – С. 1013–1020.
12. Marik P. E., Zaloga G. P. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem //CHEST Journal. – 2002. – Т. 122. – №. 5. – С. 1784–1796.
13. Husebye E. S. et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency //Journal of Internal Medicine. – 2014. – Т. 275. – №. 2. – С. 104–115.
14. Zaloga G. P., Marik P. Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency //Critical care clinics. – 2001. – Т. 17. – №. 1. – С. 25–41.
15. Betterle C. et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction //Endocrine Reviews. – 2002. – Т. 23. – №. 3. – С. 327–364.
16. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Т. 94. – №. 4. – С. 1059–1067.

17. Laureti S. et al. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Т. 84. – №. 5. – С. 1762–1762.
18. Cooper M. S., Stewart P. M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients //New England Journal of Medicine. – 2003. – Т. 348. – №. 8. – С. 727–734.
19. Rivers E. P. et al. Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients //CHEST Journal. – 2001. – Т. 119. – №. 3. – С. 889–896.

4.19. ОСНОВЫ ХИРУРГИИ ГИПОФИЗА

Показания и противопоказания к хирургическому лечению аденом гипофиза

Само по себе наличие опухоли гипофиза не всегда является абсолютным показанием к проведению операции. При небольшой (обычно эндоселлярной) гормонально-неактивной аденоме, которая не вызывает зрительных или эндокринно-обменных нарушений (гипер- или гипопитуитарных), можно оставить пациента под наблюдением и рекомендовать контрольное обследование (включая МРТ) через несколько месяцев. И лишь при увеличении размеров опухоли и/или появлении зрительных, либо эндокринных нарушений предлагается оперативное вмешательство.

Таким образом, показанием к операции при аденомах гипофиза является наличие признаков активного роста опухоли, появление зрительных и других неврологических дефектов, а также эндокринных синдромов, которые не могут быть излечены медикаментозно. Конечно, так же возможно превентивное удаление аденомы без явных клинических проявлений при активном желании пациента избавиться от неё.

Чаще всего цели планируемой операции бывают следующими:

коррекция нарушенного зрения и/или эндокринных функций, либо предотвращение их дальнейшего ухудшения;

ликвидация непосредственной угрозы для жизни больного.

Исходя из этого обычно определяется срочность операции – от плановой до срочной или экстренной. Срочные или даже экстренные показания к операции могут возникать при быстром и выраженном снижении зрения; при массивном кровоизлиянии в опухоль, сопровождающиеся резким нарастанием клинических симптомов; при угрожающем жизни окклюзионно-гипертензионном синдроме (в этом случае возможно обсуждение проведения шунтирующей операции или пункционного опорожнения кисты в качестве первого этапа хирургического лечения).

Показания к применению того или иного хирургического доступа в нашей практике динамично менялись и продолжают меняться по мере накопления опыта, появления нового оборудования и разработки методов новых высокотехнологичных вмешательств.

Транссфеноидальные операции, проводимые под микроскопом, в практику Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (РСНПМЦЭ МЗ РУз) были внедрены в 2009 году. Сначала они применялись лишь при эндоселлярной локализации опухолей, затем хирурги все более активно стали использовать этот тип операций и при экстраселлярном распространении аденомы.

А с 2011 года в клиническую практику РСНПМЦЭ МЗ РУз трансназальных операций с использованием не операционного микроскопа, а современной эндоскопической техники.

В итоге, были существенно пересмотрены показания и противопоказания к применению транскраниального или трансназального доступов. В частности, в настоящее время около 98% всех аденом удаляются эндоскопическим трансназальным подходом. Так, в большинстве случаев с использованием эндоскопа удается радикально удалить опухоли при асимметричном росте супраселлярной части, а также небольшом размере турецкого седла и наличии вторичных узлов опухоли. Медиальное смещение интракавернозного отдела внутренней сонной артерии теперь уже не является противопоказанием к проведению транссфеноидального вмешательства.

И лишь при сочетании 2–3 «отягчающих» факторов, например – «небольшое седло + вторичные узлы, особенно, если они отходят от опухоли на тонкой ножке» или «небольшое седло + существенное отклонение в сторону супраселлярной части опухоли» транскраниальный доступ предпочтительнее.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что расширение показаний к использованию транссфеноидального доступа в любой из нейрохирургических клиник должно происходить постепенно, поскольку ни эндоскоп, ни какое-либо иное достижение научно-технического прогресса не заменит хирургу его опыт и знания. Лишь прооперировав около 250 пациентов с «обычными» эндоселлярными и эндо-супраселлярными аденомами, мы начали проводить более сложные вмешательства. А чрезмерно поспешные попытки проведения сложных операций без наличия серьезного опыта чреваты не только дискредитацией метода и репутации хирурга, но и тяжелыми последствиями для пациента.

Необходимо отметить, что при наличии гнойно-воспалительного процесса в придаточных пазухах носа транскраниальные операции безопаснее, если речь идет об экстренном вмеша-тельстве (например, при кровоизлиянии в опухоль, приведшем к слепоте пациента), а для санации пазух нет времени.Что касается противопоказаний к проведению любого оперативного вмешательства при аденоме гипофиза, то в настоящее время они, скорее всего, имеют отношение не к размерам или конфигурации опухоли, а к соматическому статусу пациента и наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний, которые могут плачевно повлиять на исход лечения. Поэтому, когда риск неблагоприятного исхода значителен (обычно при гигантских аденомах у больных с отягощённым соматическим статусом) при принятии окончательного решения мы всегда учитываем мнение радиолога о возможностях и перспективах того или иного вида лучевого лечения.

Методика эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной аденомэктомии

Комплектование операционной. Обычно, проведение эндоскопических транссфеноидальных операций осуществляется в специализированной рентгеновской операционной, в которой возможно, при необходимости, осуществление интраоперационной флюороскопии.

В настоящее время необходимость использования интраоперационной флюороскопии во время эндоскопического удаления аденом гипофиза возникает при достаточно редких случаях конхального и преселлярного строения основной пазухи, а также при затрудненной ориентировке на этапе обучения хирурга.

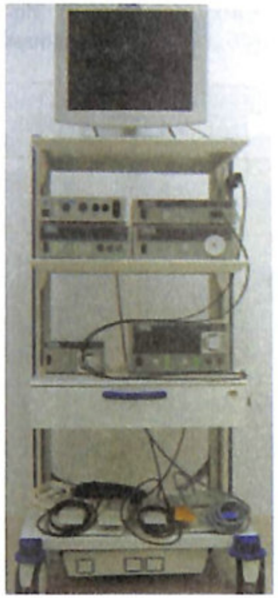


Рис. 4.19.1. Эндоскопическая стойка. Вид эндоскопической стойки: на стойке монтируются: экран, источник света, цифровая видеокамера, интраназальная дрель, система би- и монополярной коагуляции.

При эндоскопическом удалении «неаденомных» образований (особенно при распространении патологического процесса на область ската) использование интраоперационной флюороскопии во многих случаях остается показанной.

Для проведения эндоскопических эндоназальных операций необходим комплект ригидных 4 мм эндоскопов с различными углами зрения – 0, 30, 45, 70 градусов, источник света, цифровая видеокамера, интраназальная дрель, система би- и монополярной коагуляции (рис. 5.19.2)

Стоит заметить, что до сих пор не разработано ни одной удобной и практичной системы биполярной коагуляции, которую возможно без затруднений использовать во время эндоназальных операций. Удобно использовать специальный омыватель торцевой линзы, позволяющий очищать загрязненную кровью оптику, не извлекая эндоскоп из полости носа, что позволяет значительно экономить время операции и не приводит к дополнительной травме слизистой полости носа. При отсутствии омывателя, удаление крови с торцевой линзы возможно с помощью шприца, находящегося в руках ассистента или операционной сестры и соединенного с тубусом эндоскопа силиконовым катетером.

Для эндоскопических эндоназальных операций необходим комплект специальных прямых инструментов, которые можно ввести в полость носа параллельно оси эндоскопа (в отличие от байонетных микроинструментов, используемых в микроскопической трансназальной хирургии).

Использование интраоперационной навигации может быть полезно при удалении опухолей из кавернозного синуса (в первую очередь для определения позиции внутренней сонной артерии), а так же в случае операций по поводу рецидива опухоли (особенно после стандартных трансназальных операций), когда целый ряд ориентиров, позволяющих определить положение инструмента в операционной ране, оказывается утраченным.

Использование интраоперационного допплерографического сканирования позволяет лоцировать интракавернозную часть ВСА и более безопасно удалять опухоль из кавернозного синуса (особенно при расширенных латеральных транссфеноидальных доступах к опухоли).

Предоперационная подготовка

При наличии даже незначительного супраселлярного распространения аденомы, мы предпочитаем перед операцией осуществлять установку наружного

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

люмбального дренажа, подсоединяемого к ликвороприемнику (рис.4.19.3). Использование Л-дренажа позволяет манипулировать внутричерепным давлением в процессе удаления опухоли.

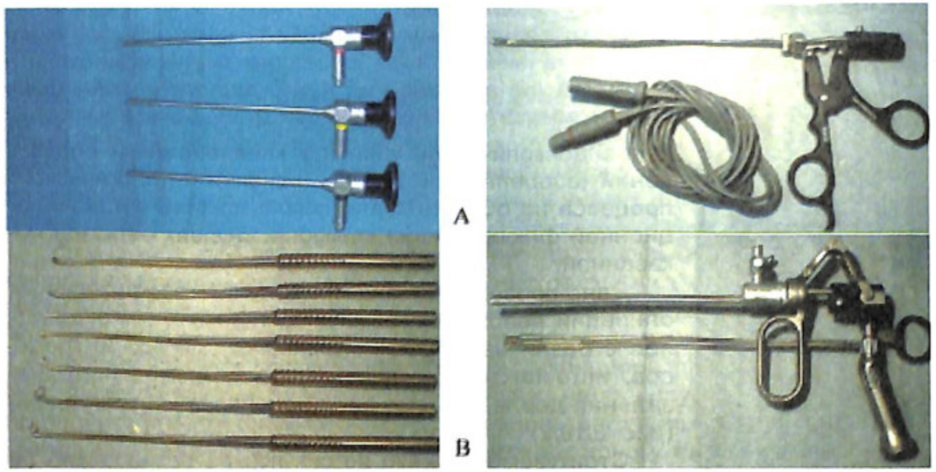


Рис. 5.19.2. Специфическое оборудование для проведения эндоскопических транссфеноидальных операций. На рисунке представлен необходимый набор специфического оборудования, необходимого для проведения эндоскопических транссфеноидальных операций: комплектригидных 4 мм с различными углами зрения – 0,30, 45, 70 градусов (А), биполярный коагулятор (Б), набор прямых кюреток (В), интраназальная дрель (Г).

Пациент располагается лежа на операционном столе с приподнятым на 15 градусов головным концом. Даже небольшой подъем головы способствует снижению ВЧД и уменьшению интенсивности венозного кровотечения на этапе доступа и удаления опухоли. Голова больного поворачивается на 10 – 15 градусов в направлении хирурга. Расположение хирурга (справа или слева от пациента) зависит от того, какая рука у хирурга является «рабочей» – для правшей удобнее располагаться справа от пациента, для левшей – слева. За 10 минут до начала операции в носовые ходы устанавливаются марлевые ватники, смоченные вазоконстрикторами (ксилометазолин), для уменьшения кровенаполнения слизистой оболочки полости носа.

Для антисептической обработки кожи лица и носа мы используем «Бетадин» (рис. 4.19.4). В глаза закапывается защитный гель («Солкосерил», «Актовегин») для предупреждения высыхания конъюнктивы, а также с целью предупреждения возможного химического ожога глаза антисептическими растворами.

Операционное поле укрывается послойно по правилам асептики. Непосредственно пе-ред началом операции из носа извлекаются тампоны с вазоконстрикторами. Для антисепти-ческой обработки полости носа мы используем раствор «Октинисепта».

Эндоскопическая стойка располагается у головы пациента, рядом располагается опе-рационная сестра (рис.4.19.5). По бокам от головы пациента располагаются оперирующий хирург и ассистент. Анестезиологическая стойка располагается слева от больного на уровне туловища.

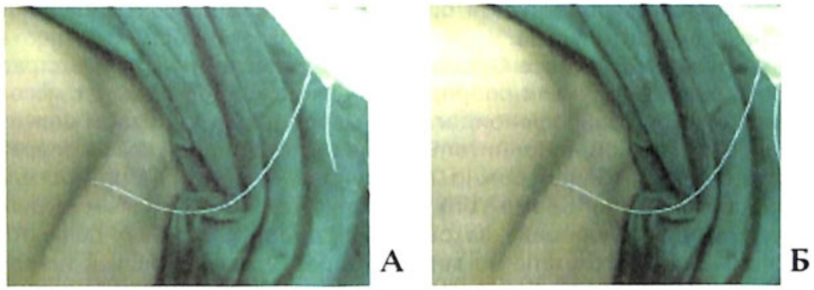


Рис. 4.19.3. Установка наружного люмбального дренажа. На рисунке А, Б представлены этапы

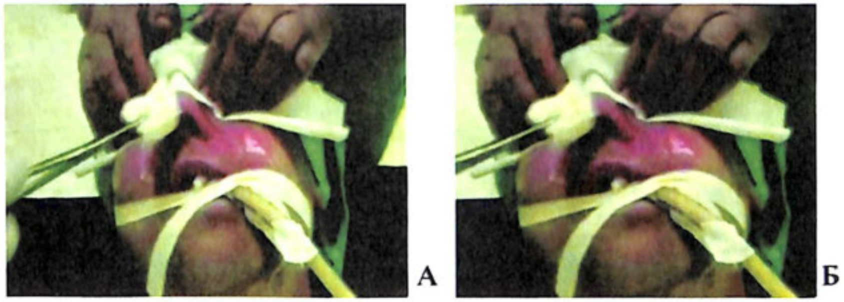


Рис. 4.19.4. Обработка операционного поля антисептиками. А. Введение ватников с вазонстрикторами в полость носа. В. Обработка кожи лица, необходимо обязательно защищать

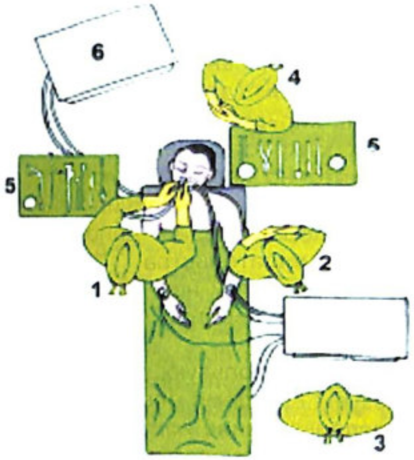


Рис. 4.19.5. Схематичное изображение Винокурова из книги «Аденомы гипофиза; клиника, 1 – хирург; 2 – ассистент; 3 – анестезиолог; 4 – операционная сестра; 5 – столы для хирургических инструментов; 6 – эндоскопическая стойка

Эндоскопическая стойка располагается у головы пациента, рядом располагается операционная сестра (рис.4.19.5). По бокам от головы пациента располагаются оперирующий хирург и ассистент. Анестезиологическая стойка располагается слева от больного на уровне туловища.

Этапы хирургического вмешательства. Как и P. Cappabianca, мы согласны с тем, что необходимо разделять ход эн-

доскопической транссфеноидальной операции на назальную, сфеноидальную и селлярную фазы вмешательства.

Однако, учитывая то, что все большее количество пациентов с экстраселлярным распространением опухоли оперируется, в настоящее время, с использованием эндоскопической транссфеноидальной методики, мы считаем целесообразным выделение отдельной дополнительной экстраселлярной фазы оперативного вмешательства (что особенно важно при супраселлярном и латероселлярном распространении опухоли). Кроме того, нам кажется необходимым выделить заключительную стадию операции – закрытие послеоперационных дефектов, тщательное выполнение этого этапа во многом определяет успешный исход оперативного вмешательства.

На каждом этапе операции используется специфический эндоскопический инструментарий.





Рис. 4.19.6. На рисунке А, Б показана совместная работа хирурга и ассистента несколькими инструментами через обе половины носа.

Назальная фаза. Во время назальной фазы осуществляется хирургический доступ до передней стенки основной пазухи. Для опытного эндоскопического хирурга этот процесс не является серьезным затруднением (данная фаза не продолжается обычно дольше 5–7 минут). Однако, для хирурга начинающего (даже обладающего значительным опытом стандартных микроскопических операций) начальная фаза операции становится порой достаточно серьезной проблемой. Кроме того, выраженная гипертрофия слизистой полости носа, наличие полипов, костных шипов и искривление носовой перегородки порой создает дополнительные сложности при осуществлении назальной фазы вмешательства.

При первых операциях данный этап операции занимал у нас несколько десятков минут. В ряде зарубежных клиник данную фазу операции выполняют не нейрохирурги, а ЛОР-хирурги.

Мы, как и большинство зарубежных нейрохирургов, использующих эндоскопическую методику для аденомэктомии, не используем во время операции специальный носорасширитель. По нашему мнению, использование носорасширителя лишает хирурга возможности работать через обе половины носа несколькими инструментами совместно с ассистентом (рис.4.19.6), а так же значительно суживает операционную рану и ограничивает амплитуду действий инструментами (особенно в горизонтальной плоскости).

Носорасширитель способен достаточно равномерно раздвинуть все мягкие ткани в полости носа, но во время операции чаще необходимо не равномерное и одинаковое расширение всего операционного тоннеля, а значительно более акцентированное приложение усилий в каком-либо конкретном месте, что при использовании стандартного носового ранорасширителя затруднительно. Адекватная латерализация средней носовой раковины практически всегда обеспечивает достаточно широкое операционное поле при эндоскопическом эндоназальном доступе. В ряде случаев (обычно при расширенных транссфеноидальных доступах) мы предлагаем резецировать среднюю носовую раковину с одной стороны для расширения амплитуды одновременных действий несколькими хирургическими инструментами.



Рис. 4.19.7. Одностороняя гипертрофия носовых раковин слева – МРТ во фронтальной плоскости.

При крупном размере опухоли, особенно при наличии латероселлярного распространения, мы предлагаем использовать двухсторонний эндоскопический доступ (то есть доступ через обе половины носа), позволяющий свободно работать в четыре руки. При небольших аденомах возможно применять односторонний эндоскопический доступ. На выбор рабочей половины носа влияет гипертрофия носовых раковин (рис. 4.19.7), искривление перегородки носа, наличие на ней костных шипов.

Во время операции хирург держит эндоскоп в «нерабочей» руке, манипулируя инструментом, удерживаемым в «рабочей» руке; при этом имеется возможность для ассистента войти в операционную рану еще одним или двумя инструментами – через ту же или другую половину носа.

Эндоскоп может удерживаться ассистентом, тогдавозможность осуществления манипуляций обеими руками имеется у хирурга. Кроме того, во время операции имеется возможность укрепить эндоскоп в специальном жестком держателе и высвободить для дополнительных манипуляций еще одну руку.

Все этапы эндоскопического эндоназального доступа должны производиться только при обязательной визуализации ключевых точек интраназальной эндоскопической анатомии.

Ориентиры назальной фазы операции: нижняя и средняя носовая раковина, перегородка носа, хоана, сфено-этмоидальный карман. Эндоскоп прямого видения (0-градусный) вводится в выбранную половину полости носа параллельно дну (рис. 4.19.8). При этом латерально визуализируется нижняя носовая раковина, а медиально – перегородка носа. Выше и приблизительно на 2 см кзади от переднего края нижней носовой раковины расположена средняя носовая раковина (рис.4.19.9).

Продвигая эндоскоп параллельно дну полости носа между нижней носовой раковиной и перегородкой носа возможно достичь хоаны.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

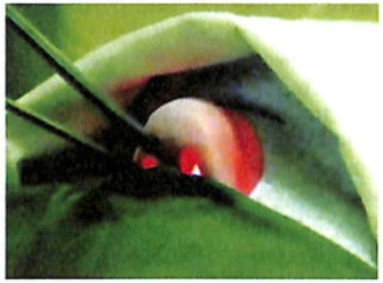


Рис. 4.19.8. Введение эндоскопа и вакуумного отсоса в «рабочую» половину полости носа.

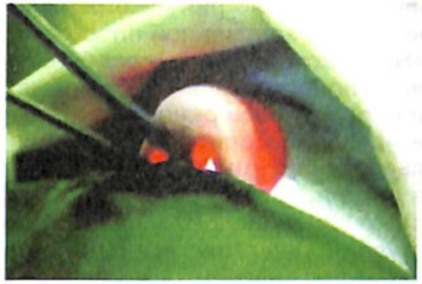


Рис. 4.19.9. Эндоскопическая анатомия правой половины полости носа..

Носовая перегородка далеко не всегда делит полость носа на две симметричные половины. Искривление перегородки объясняетсянесоответствием в ее росте и в росте окружающих костей черепа, а также результатом травматических воздействий. В ряде случаев (когда деформация носовой перегородки сочетается с образованием на ней костных шипов) для доступа выбирается контралатеральная ноздря, либо костные шипы резецируются.

При наличии в носовых ходах слизистых полипов, они также резецируются. Затем средняя и верхняя носовые раковины аккуратно смещаются шпателем латерально, что обеспечивает адекватно широкий хирургический коридор (рис. 4.19.10).

Если максимальная латерализация средних и верхних носовых раковин необеспечивает достаточный хирургический коридор, производится дополнительная расширенная резекция задних отделов перегородки носа. В ряде случаев (при выраженной гипертрофии средней носовой раковины или в случаях расширенных доступов), среднюю носовую раковину резецируют. Для предотвращения обратного смещения верхней носовой раковины после ее латерализации возможно уложить между ней и перегородкой носа небольшую марлевую турунду.

После латерализации средней носовой раковины становится виден сфено-этмоидальный карман, где обычно на 1,5 см выше верхнего края хоаны и не далее чем в 3 мм в сторону от носовой перегородки между верхней (или высочайшей) носовой раковиной и перегородкой носа располагается естественное соустье основной пазухи (рис. 4.19.11,4.19.12).

Визуализация естественного соустья основной пазухи позволяет избежать ошибочной трепанации решетчатой пластинки решетчатой кости и повреждения ТМО передней черепной ямки.

В случаях гиперпневматизации основной пазухи и рострума, а так же при СТГ-продуцирующих опухолях естественное соустье основной пазухи часто открывается более латерально, оно бывает прикрыто верхней или высочайшей носовой раковиной и сразу может быть не обнаружено.

В случаях, когда отверстие основной пазухи не выражено (у 5 – 10% пациентов), его формируют инструментом между верхней носовой раковиной и перегородкой носа на 1,5 см выше верхнего края хоаны.

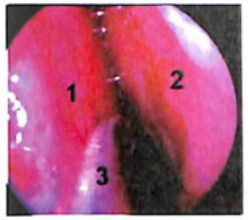


Рис. 4.19.10. Латерализация правой средней носовой раковины: 1 – средняя, 2 – перегородка носа, 3 – шпатель

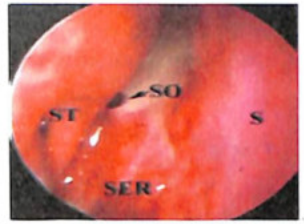
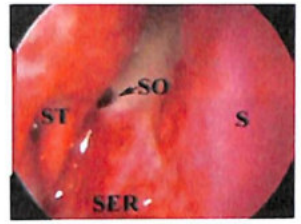


Рис. 4.19.11. Эндоскопическая анатомия правой половины полости носа. 1 – нижняя носовая раковина, 2 – перегородка носа, 3 – хоана, 4 – сфено-этмоидальный карман.



4.19.12. Эндоскопическая анатомия правой половины полости носа. SO – естественное соустье основной пазухи, ST – верхняя носовая раковина, S – перегородка носа, SER – сфено-этмоидальный карман

При помощи монополярной эндоназальной коагуляции следует коагулировать слизистую оболочку сфено-этмоидального кармана для предотвращения кровотечения из веточек клиновидно-небной артерии. Стоит отметить, что все случаи массивных носовых кровотечений после эндоскопических эндоназальных операций, скорее всего, связаны с реваскуляризацией коагулированных ветвей клиновидно-небной артерии.

Необходимо четко представлять расположение клиновидно-небной артерии, повреждение которой в ходе доступа может приводить к достаточно интенсивному артериальному кровотечению.

Сфеноидальная фаза. Следующим этапом при помощи интраназальной дрели с набором алмазных сверл и/или костных кусачек осуществляется передняя сфеноидотомия (рис. 4.19.13).

Для этого возможно применение интраназальной микродрели с набором различных боров, данная процедура может также осуществляется с использованием различных костных кусачек. На наш взгляд, применение микродрели для резекции кости более удобно, менее травматично и позволяет экономить операционное время. Кроме того, использование алмазных боров помогает добиться адекватного гемостаза в области кровоточащих костей (рис. 4.19.14).

В тех случаях, когда трепанация пазухи производится костными кусачками, удалять кость необходимо по частям, а не единым блоком, т.к. извлечение больших фрагментов кости может привести к серьезным повреждениям слизистой, кровотечению и развитию синехий в носовой полости в послеоперационном периоде.

Широкая резекция передней стенки носовой перегородки во всех направлениях (вверх, вниз и латерально) позволяет беспрепятственно вводить в полость основной пазухи и турецкого седла как прямые инструменты, так и инструменты со значительно загнутой дистальной рабочей частью (отсосы и кюретки) одновременно с эндоскопом.

Одновременно с передней стенкой основной пазухи резецируются задние отделы носовой перегородки (1 – 2 см от передней стенки основной пазухи). В верхнее-нижнем направлении объем костной резекции задних отделов перего-

родки носа составляет 2–3 см (рис. 5.19.15). При этом становится возможной свободная работа хирурга и ассистента через обе половины полости носа несколькими инструментами с различными степенями изгиба.

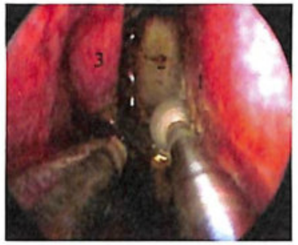


Рис. 4.19.13. Передняя сфеноидотомия. 1 – дно турецкого седла, 2 – остатки передней стенки основной пазухи

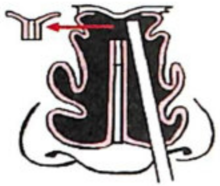
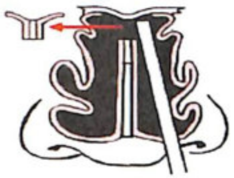


Рис. 4.19.14. Резекция задниих отделов перегородки носа 1 – задние отделы перегородки носа, 2 – передняя стенка основной пазухи, 3 – верхняя носовая раковина



4.19.15. Схематичное изображение объема резекции носовой перегородки (рисунок А. Винокурова из книги «Аденомы гипофиза клиника, диагностика лечение» под ред. проф. Б.Л.Кадашева

Полость основной пазухи разделяется одной или несколькими межпазушными перегородками на две или более ячеек. Межпазушная перегородка не всегда располагается по средней линии – чаще всего она смещена в ту или иную сторону, может иметь гребни и различные изгибы. При небольшой пневматизации основной пазухи межпазушная перегородка более толстая, при выраженной пневматизации она истончена.

По нашему мнению, все межпазушные перегородки, лежащие в траектории эндоскопического доступа к дну турецкого седла, должны быть полностью резецированы. После удаления межпазушных перегородок становятся видны ключевые анатомические ориентиры основной пазухи. В центре основной пазухи при осмотре эндоскопом прямого видения располагается дно турецкого седла – более или менее выраженное в зависимости от размера опухоли и степени пневматизации основной пазухи. При инфраселлярном распространении опухоли в полости пазухи обнаруживается ткань опухоли (чаще всего прикрытая слизистой пазухи).

Кпереди и сверху от дна турецкого седла располагается площадка основной кости. Ниже и кзади – скат черепа. Латерально с обеих сторон располагаются парные костные выступы внутренних сонных артерий, костные выступы зрительных нервов, между ними располагается оптико-каротидный карман. На рисунках 4.19.16, 17, 18 представлены различные варианты строения основной пазухи и локализации анатомических ориентиров основной пазухи.

В ряде случаев, основная пазуха может распространяться в большие и малые крылья основной кости, крыловидные отростки, в rostrum (ретроселлярный гиперпневматизированный тип основной пазухи). В таких случаях костные стенки основной пазухи резко истончены, а местами могут и вовсе отсутствовать; слизистая основной пазухи может соприкасаться со стенкой внутренней сонной артерии, о чем следует помнить во избежание интраоперационного повреждения интракавернозного сегмента внутренних сонных артерий.

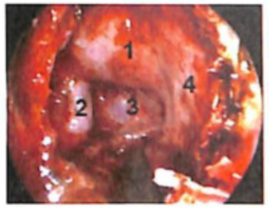


Рис. 4.19.16. Анатомические ориентиры основной пазухи. 1 – костные выступы внутренних сонных артерий; 2 – дно турецкого седла; 3 – костные выступы канала зрительных нервов; 4 – оптико-каротидный карман; 5 – площадка основной кости; 6 – скат; 7 – межпазушная перегородка.

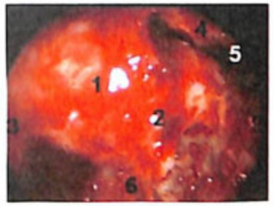


Рис. 4.19.17. Анатомические ориентиры основной пазухи. 1 – дно турецкого седла; 2 – костный выступ правой внутренней сонной артерии; 3 – скат 4 – межпазушная перегородка.

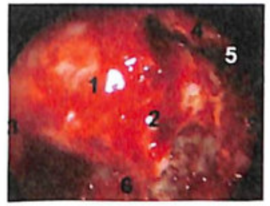


Рис. 4.19.18 Анатомические ориентиры основной пазухи. 1 – дно турецкого седла; 2 – костный выступ правой внутренней сонной артерии; 3 – скат; 4 – межпазушная перегородка.

Значительно реже основная пазуха может быть недоразвита (преселлярный тип основной пазухи). В таких случаях она представлена губчатой тканью тела основной кости. Чаще преселлярный тип развития основной пазухи встречается в детском возрасте.

По нашему мнению, недоразвитие основной пазухи не является противопоказанием к проведению эндоскопической эндоназальной операции. В этих случаях в толще тела основной кости в проекции доступа к турецкому седлу при помощи дрели формируется рабочий туннель; кроме того, полезным является использование интраоперационной флюороскопии (особенно при небольшом опыте хирурга), позволяющей хорошо ориентироваться в операционной ране.

Следующим этапом производится коагуляция слизистой основной пазухи над предполагаемым местом трепанации дна седла. В стандартных случаях мы не удаляем всю слизистую основной пазухи.

Ни по нашему опыту, ни по опыту наших зарубежных коллег нет данных о развитии послеоперационного сфеноидита при неудаленной слизистой основной пазухи после эндоскопических операций.

При инфильтрации опухолью слизистой оболочки основной пазухи, а также при ее воспалительном изменении необходимо обязательное удаление всей пораженной слизистой. Так же необходимо поступать и при наличии полипов или мукоцеле в полости основной пазухи.

Для сравнения зон визуализации при эндоскопической эндоназальной операции и при стандартной микрохирургической операции на рисунке 4.19.22 приведены две интраоперационные фотографии, сделанные на сфеноидальном этапе операций.

На рисунке 4.19.19А представлен вид основной пазухи, который доступен хирургу при микрохирургической трансназальной операции. В прямом поле зрения микроскопа, ограниченного ригидным тубусом, отображается лишь малая часть той анатомической картины, которая видна при применении эндоскопа (рис 4.19.19Б).

Селлярная фаза. После коагуляции слизистой оболочки основной пазухи над дном турецкого седла производится трепанация дна седла с использованием микродрели и/или костных кусачек.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

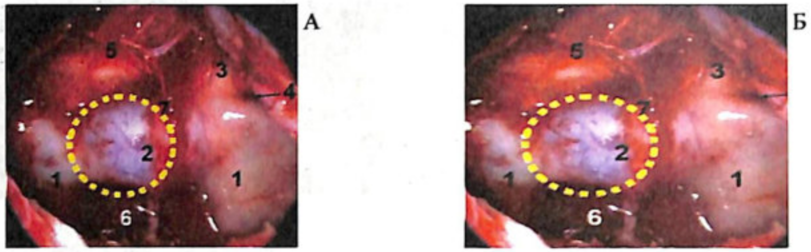


Рис. 4.19.19. Различие вида операционного поля при микрохирургической и эндоскопической операции у одного и того же пациента. Вид основной пазухи.

А. 1–дно турецкого седла; 2–перегородка основной пазухи; 3–бранши носорасширителя.
Желтым пунктиром выделена зона, визуализируемая при микроскопической операции.

Б. 1–костные выступы внутренних сонных артерий 2–дно турецкого седла; 3–костные выступы зрительных нервов; 4–оптико-каротидный карман; 5–площадка основной кости 6- скат; 7–межпазушная перегородка (частично удалена).

Границами трепанационного окна в стандартных случаях являются сверху – переход дна седла в площадку основной кости, снизу – скат, латерально – костные выступы сонных артерий. Средние размеры трепанационного окна в дне седла в случаях аденом гипофиза средних размеров составляют: 15 мм (высота) × 18 мм (ширина). Однако при каждой операции размер и объем трепанации зависит от топографо-анатомических особенностей опухоли, размеров турецкого седла, основной пазухи и т. д.

Далее производится вскрытие ТМО дна седла при помощи скальпеля или микроножниц. Разрез ТМО может быть линейным, круговым или крестообразным, но, в любом случае должен быть насколько возможно максимальным.

В случаях, когда разрезу ТМО мешает верхний или нижний межкавернозные синусы (при их повреждении может развиться довольно интенсивное кровотечение, в условиях которого удалять опухоль сложно), их предварительно коагулируют или клипируют, после чего пересекают.

После вскрытия ТМО становится видна опухоль. Большая часть аденом гипофиза имеет достаточно мягкую консистенцию. Для удаления опухоли используются различные по размеру, углу и плоскости изгиба, длине изогнутой части, характеру рабочей поверхности эндоназальные кюретки и отсосы. При очень плотных опухолях возможно использование опухолевых кусачек и ультразвукового дезинтегратора.

Удаление опухолей гипофиза должно производиться последовательно. В первую очередь удаляется нижняя и латеральные части опухоли (но не латероселлярная) из полости турецкого седла. Удаление этой части опухоли производится с использованием 0° и 30° эндоскопов.

Не всегда, но довольно часто в полости турецкого седла удается идентифицировать ткань гипофиза. Гипофиз может располагаться как у спинки турецкого седла, так и в области дна седла; при небольших опухолях он может быть смещен к одному из кавернозных синусов.

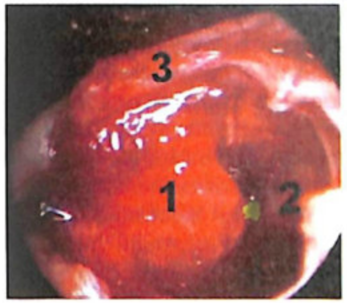


Рис. 4.19.20. Аденогипофиз в передне-верхних отделах турецкого седла.
1–аденогипофиз; 2–полость удаленной опухоли; 3–ТМО,

Во всех случаях при удалении аденомы следует стремиться сохранить гипофиз (рис. 4.19.20). Обычно гипофиз отличается от ткани опухоли по цвету (он имеет светло-желтую окраску) и плотности (более плотный).

При инфильтрации гипофиза опухолью (особенно при гормонально-активных аденомах) следует обдуманно принять решение о том, что безопаснее для пациента. Либо оставить небольшой фрагмент опухоли, врастающий в гипофиз, который, скорее всего, будет продолжать продуцировать повышенное количество того или иного гормона и, что приведет к необходимости проведения после операции лучевого и/или специфического медикаментозного лечения. Либо резецировать инфильтрированный опухолью гипофиз, что, в свою очередь может привести к развитию недостаточности функции передней и/или задней доли гипофиза (порой достаточно тяжелой и требующей интенсивной гормональной заместительной терапии).

Экстраселлярная фаза. После удаления опухоли из полости турецкого седла становится возможным перейти к резекции супраселлярной части аденомы. Если попытаться удалить супраселлярную часть опухоли на начальных этапах операции, то перерастянутая капсула опухоли (диафрагма турецкого седла) под воздействием внутричерепного давления, которое

выше атмосферного и в положении лежа составляет 120 – 160 мм. вод. ст., опустится в седло и частично или полностью закроет операционное поле, что будет препятствовать удалению боковых и задне-верхней порций опухоли, и, соответственно снизит радикальность операции.

Для регулирования положения растянутой супраселлярной капсулы опухоли необходимо уметь управлять внутричерепными объемами. Снизить внутричерепное давление возможно или за счет использования острой гипервентиляции, или за счет выведения ликвора через люмбальный дренаж, либо посредством интраоперационного изменения положения головного конца пациента (положение полусидя). При наличии даже небольшого супраселлярного распространения опухоли, мы всегда в начале операции устанавливаем наружный люмбальный дренаж, подсоединяем его к ликвороприемнику и оставляем закрытым. В начале удаления супраселлярной порции опухоли люмбальный дренаж открывается.

Выведения 20–30 мл ликвора через люмбальный дренаж обычно вполне достаточно для того, чтобы расправить капсулу супраселлярной опухоли. Однако, в ряде случаев для достижения необходимого эффекта используются все описанные выше методы.

На этапах удаления экстраселлярной порции аденомы целесообразно последовательно использовать 30°, 45°, 70° эндоскопы.

Аденомы гипофиза могут достаточно сильно различаться по плотности. В случае аденом гипофиза с мягкой стромой практически всегда удается достаточно легко удалить опухоль, используя отсосы с различными углами изгибов.

В случае, когда длины изгиба стандартных отсосов не хватает, мы наращиваем длину отсоса, используя мягкий силиконовый удлинитель. Подобный «удлиненный» отсос возможно вполне безопасно внести в полость седла – при этом мягкая часть отсоса сначала изгибается при входе в седло, затем расправляется уже в полости седла. Безопасно же ввести в полость опухоли жесткий отсос такой же степени изгиба не всегда удается, особенно при незначительно увеличенных размерах турецкого седла.

Если же опухоль плотная и тяжистая, то ее удаление лишь отсосом затруднительно. В таких случаях опухоль целесообразнее удалять путем последовательного отделения от стенок кавернозных синусов, оболочки дна седла и диафрагмы седла при помощи кюреток и отсосов.

При плотных и тяжистых аденомах неоценима помощь ассистента, смещающего отсосом или кусачками ткань опухоли и осушающего операционную рану. И в этом заключается одно из основных преимуществ полностью эндоскопических операций, выполняемых двумя хирургами – в отличие от микрохирургических операций и операций, выполняемых с эндоскопическим контролем (при которых возможности для манипуляций имеются лишь у одного хирурга).

Использование эндоскопической техники позволяет проводить удаление опухолей, от супраселлярной части которых отходят вторичные узлы. Прежде удаление опухолей такого рода производилось практически без исключения лишь транскранильным доступом. С эндоскопом практически всегда удается найти вход во вторичный узел и радикально удалить его.

Капсула вторичного узла может быть достаточно плотной (как и капсула основного узла аденомы), так и довольно тонкой. Мы стараемся не повредить капсулу для профилактики послеоперационной ликвореи, однако, это удается далеко не всех случаях.

Супраселлярная капсула опухоли в большинстве случаев представлена достаточно плотной соединительно-тканной оболочкой. Иногда капсула опухоли может быть утолщена и инфильтрирована опухолью.

В ряде случаев капсула опухоли представлена лишь утолщенной арахноидальной оболочкой или отсутствует совершенно (чаще при многоузловом строении супраселлярного отдела опухоли).

В ряде случаев во время операции обнаруживается, что супраселлярная капсула вообще отсутствует, либо повреждена во время хирургических манипуляций на большем либо меньшем протяжении. В таких случаях становятся хорошо видны все образования хиазмально-селлярной области – зрительные нервы и хиазма, сосуды основания черепа, стебель гипофиза. В некоторых случаях эти образования могут быть обращены опухолью и их выделение составляет достаточно серьезную проблему.

Во время транссфеноидальной эндоскопической операции мы не ставим себе задачу обязательного удаления супраселлярной капсулы опухоли, однако, иногда это удается.

Если во время удаления опухоли в супраселлярной капсуле обнаруживается или образуется значительный дефект, то становится возможным с помощью эн-

доскопа заглянуть через него в хиазмальную цистерну, убедиться, что к супраселлярному отделу капсулы не прирастают сосуды или нервы (порой их удается отделить от капсулы) и произвести частичное иссечение капсулы.

Естественно, что при повреждении супраселлярной капсулы, либо при ее изначальном отсутствии наблюдается интраоперационная ликворея.

Интраоперационная ликворея является не осложнением, а лишь особенностью операции. Довольно частое выявление интраоперационных ликворей является результатом более радикального удаления опухоли и лучшей, по сравнению с микроскопом, визуализацией даже небольшой ликворной фистулы.

На рисунках 4.19.21–24 для сравнения представлены интраоперационные изображения полости удаленной опухоли, которые видит хирург после осуществленной аденомэктомии при двух операциях – стандартной трансназальной микрохирургической и эндоскопической эндоназальной. При стандартной микрохирургической трансназальной операции в поле зрения хирурга попадает лишь относительно небольшой, ограниченный тубусом микроскопа участок операционного поля.

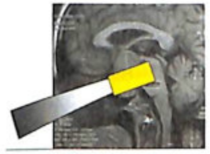


Рис. 4.19.21. *Вид полости турецкого седла после микрохирургического трансназального удаления опухоли.*
– полость турецкого седла;
– края разреза ТМО дна седла

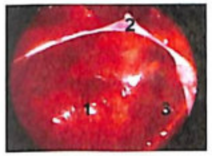


Рис. 4.19.22. *Схематичное изображение поля зрения хирурга при микроскопической транссфеноидальной операции.*

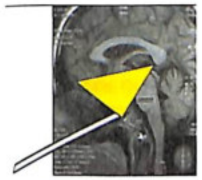


Рис. 4.19.23. *Вид полости турецкого седла после эндоскопического эндоназального удаления опухоли. 30° эндоскоп.*
– ТМО спинки седла и диафрагма
– край разреза ТМО дна седла
– стенка левого кавернозного синуса



Рис. 4.19.24. *Схематичное изображение поля зрения хирурга при эндоскопической транссфеноидальной операции.*

Все манипуляции в супраселлярном пространстве во время стандартных микроскопических вмешательств производились на ощупь, интуитивно, либо использовалась методика управляемой внутричерепной гипертензии, которая позволяла сместить супраселлярную часть опухоли в полость турецкого седла – в поле зрения хирурга.

Как уже говорилось, при эндоскопических операциях, выполняемых в положении лежа (а не сидя, как стандартные микроскопические) ситуация диаметрально

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

противоположная – во время операции надо снизить внутричерепное давление для полного расправления капсулы и радикального удаления остатков опухоли с нее.

Во время эндоскопического вмешательства все анатомические образования визуализируются заметно четче.

Использование эндоскопов с различными углами зрения (0°, 30°, 45°, 70°) дает возможность широкой визуализации не только эндо-, но и экстраселлярных пространств в условиях хорошей освещенности операционного поля, что особенно важно и полезно при манипуляциях в латероселлярном пространстве.

Удаление опухоли из полости кавернозного синуса производится под непосредственным визуальным контролем эндоскопов с углами поля зрения от 0° до 70° с использованием различных загнутых отсосов и кюреток через дефекты в медиальной стенке кавернозного синуса.

При стандартной микрохирургической трансназальной операции визуализация кавернозного синуса и его содержимого в прямой видимости микроскопа была практически невозможна; опухоль из полости синуса удалялась «на ощупь». В некоторых случаях хирургам удавалось ощутить инструментом плотный пульсирующий тяж в полости синуса – внутреннюю сонную артерию. При микрохирургическом трансназальном удалении латероселлярной части опухоли доступны нижне-медиальные отделы опухоли, возможность удаления верхне-латеральных отделов опухоли была ограничена.

Во время эндоскопической операции за счет возможности непосредственного визуального контроля как за ходом внутренней сонной артерии, так и за рабочим инструментом в полости кавернозного синуса, значительно повышается и радикальность удаления опухоли, и безопасность операции; снижается вероятность повреждения сосудисто-нервных образований кавернозного синуса.

Естественно, что при внедрении опухоли в полость кавернозного синуса нормальная анатомия изменяется; изменяется и ход внутренней сонной артерии в кавернозном синусе – изгибы артерии распрямляются, артерия может быть смещена опухолью как к латеральной стенке кавернозного синуса (более удобный вариант), так и к средней линии – медиально.

Второй вариант менее благоприятен – до последнего времени медиальное смещение сонной артерии вообще рассматривалось как противопоказание для проведения трансфеноидального удаления опухоли.

Однако, использование эндоскопа позволяет проводить операции даже при самом неудобном варианте смещения сонной артерии. Естественно, что еще на дооперационном этапе хирург должен планировать тактику своих манипуляций в кавернозном синусе, для этого необходимо иметь данные об особенностях прохождении сонной артерии в кавернозном синусе (направление и степень смещения различных участков сосуда). Эти данные возможно получить проанализировав результаты дооперационных МРТ и ангиографических исследований.

Если опухоль в полости синуса достаточно мягкая, то ее удается довольно радикально оттуда удалить, при этом приходится использовать все возможные «входы» в синус вокруг сонной артерии.

Если опухоль в полости синуса плотная и/или очень кровоснабженная, то попыток активных манипуляций в полости синуса мы обычно не предпринимали.

Нервы, проходящие в латеральной стенке кавернозного синуса во время операции, удается точно локализовать крайне редко – латеральная стенка кавернозного синуса становится доступной для обзора в самом конце оперативного вмешательства если опухоль удалена более или менее радикально, но и повредить эти нервы во время операции достаточно сложно (в отличие от всех вариантов транскраниальных вмешательств, когда латеральная стенка кавернозного синуса – это то образование, через которое и происходит удаление опухоли).

Отводящий нерв, расположенный немного латеральнее сонной артерии, удается увидеть во время манипуляций в полости кавернозного синуса достаточно часто, в большинстве случаев его удается сохранить.

В ряде случаев от верхнего полюса кавернозного синуса отходят вторичные узлы опухоли, которые также доступны для удаления во время эндоскопического вмешательства.

Опасность повреждения внутрикавернозной части сонной артерии при манипуляциях в кавернозном синусе, пожалуй, является основным фактором, ограничивающим возможности эндоскопических транссфеноидальных вмешательств.

В полости кавернозного синуса от внутренней сонной артерии отходит несколько артериальных стволов, наиболее постоянными из которых являются менинго-гипофизарный и нижне-боковой. Их повреждение (наряду с повреждением самой сонной артерии) может вызвать образование псевдоаневризм или каротидо- офтальмического соустья.

Нередко удаление опухоли из полости кавернозного синуса сопровождается массивным и зачастую трудно контролируемым кровотечением (как венозным, так и артериальным). В этих случаях необходима слаженная работа хирурга и ассистента, в ряде случаев интенсивность кровотечения такова, что один отсос не справляется с объемом кровотечения – возникает необходимость использования двух хирургических отсосов.

Конечно, в идеале надо стремиться избежать во время операции кровотечения совершенно, но добиться этого удается далеко не всегда. Поэтому надо быть готовым к интенсивному кровотечению из кавернозного синуса и владеть всеми способами остановки кровотечения в условиях узкой и глубокой раны.

Для остановки кровотечения (как в полости кавернозного синуса, так и вообще в полости удаленной опухоли) применяются все доступные средства для местного гемостаза – ватники, смоченные перекисью водорода, гемостатическая марля, губка, пластины «Tachocomb» ® (Nycomed), эндоназальная моно- и биполярная коагуляция. Однако, мы стараемся избегать использование без крайней на то нужды коагуляции в полости седла и полости кавернозного синуса (особенно монополярной).

К сожалению, широко распространенные за рубежом эффективные средства местного гемостаза («Tissuflease» ® Baxter и другие) в Узбекистане пока не сертифицированы и в настоящее время нам не доступны.

Кроме того, пациенты, у которых существует вероятность значительной кровопотери (а, естественно, это и больные с латероселлярным распространением опухоли), требуют особого внимания со стороны анестезиолога, у них обязательно должны использоваться эффективные кровосберегающие методики – такие как острая изоволемическая гемодилюция или аппаратная реинфузия эритроцитов.

При интенсивном кровотечении возможна трансфузия свежезамороженной плазмы, внутривенное введение ингибиторов сериновых протеаз («Гордокс»), ингибиторов фибринолиза (ЭАКК), а также применение активированного рекомбинантного VII фактора (препарат «Новосевен», Ново Нордиск, Швеция). Хотя опыт применения последнего препарата в нейрохирургии крайне ограничен, но даже первые результаты являются весьма обнадеживающими.

Как уже было сказано, в стандартной ситуации удаление опухоли из полости кавернозного синуса производится через дефекты в медиальной стенке синуса. Помимо этого, возможно осуществление гораздо более сложного латерального расширенного транссфеноидального доступа, когда удаление опухоли производится через переднюю стенку кавернозного синуса латеральнее от интракавернозного отдела внутренней сонной артерии.

Пластика послеоперационных дефектов. После достижения адекватного гемостаза осуществляется послойная герметизация полости удаленной опухоли. На супраселлярную капсулу опухоли укладываются пластины «Tachocomb» ® (Nycomed).

Полость турецкого седла тампонируется гемостатической губкой и марлей. В связи с тем, что эндоскопическая методика исключает разрезы слизистой, получение аутокости из перегородки носа, применяемой для закрытия входа в седло при трансназальных микрохирургических операциях, является не всегда возможным. В связи с этим для реконструкции дна седла мы используем пластины Tachocomb ® (Nycomed) – рис. 4.19.26.

Мы предпочитаем во всех случаях удаления аденом гипофиза для профилактики послеоперационной ликвореи (даже в случае отсутствия интраоперационной ликвореи) герметизировать полость турецкого седла биологическим клеем («Tissucol»®Baxter, «Bio Glue»®Cryo Life) – рис. 4.19.27.

В ряде случаев мы использовали аутологичный фибрин – тромбиновый клей, приготовленный интраоперационно ex tempore из сыворотки и плазмы пациента, взятых в начале операции. Для приготовления клея плазма и сыворотка смешивались в соотношении 3:1, к смеси добавлялся раствор глюконата кальция и препарат апротинина (гордокс), препятствующий фибринолизу образовавшегося сгустка. Клей в виде жидкого геля вводился шприцом в полость турецкого седла и основной пазухи, где окончательно застывал в течение 2–3 минут. Преимуществом аутоклея является его низкая стоимость, практически неограниченный объем, отсутствие побочных эффектов, однако мы так же видим и некоторые недостатки методики: достаточно долгое время образования сгустка, сложность введения интраназально.

Аутожир и широкая фасция бедра используется лишь при герметизации обширных дефектов основания черепа, в первую очередь при осуществлении расширенных эндоскопических доступов, а также при значительных дефектах супраселлярной капсулы, либо при ее полном отсутствии.

В этих случаях мы используем многослойную пластику – сначала в рану укладывается слой фасции, имитирующий капсулу опухоли, который фиксируется к остаткам капсулы и/или медиальным стенкам кавернозных синусов клеевыми композициями, затем полость турецкого седла рыхло тампонируется гемостатическими материалами.

Затем вторым лоскутом фасции или костными фрагментами от носовой перегородки (при их наличии) закрывается трепанированное дно турецкого седла, в основную пазуху помещается некоторый объем жировой ткани, а между жиром и дном турецкого седла вновь вводится клей. Фрагмент жира может быть фиксирован в пазухе съемным латексным баллоном, вывернутой назад средней носовой раковиной или эластичными тампонами, устанавливаемыми в носовые ходы на 2–3 суток.

Для снижения внутричерепного давления возможно осуществление наружного дренирования ликвора в течение 3–4 суток после операции и/или назначение диуретиков, снижающих ликворопродукцию (диакарб).

Если полость турецкого седла надежно герметизирована, то нет необходимости в использовании наружного люмбального дренажа в послеоперационном периоде даже в случаях выявления незначительной интраоперационной ликвореи.

Мы используем люмбальный дренаж для профилактики послеоперационной назальной ликвореи довольно редко – либо после осуществления передних расширенных доступов, либо в тех случаях, когда супраселлярная капсула опухоли имела значительные дефекты.

Средняя носовая раковина устанавливается в первоначальное положение. Необходимо по возможности избегать контакта носовой раковины с носовой перегородкой для профилактики образования синехий. Тампонады полости носа обычно не требуется.

Послеоперационный период. В послеоперационном периоде назначается антибактериальная, гемостатическая терапия, при необходимости проводится сосудорасширяющая и заместительная гормональная терапия. Местное лечение полости носа в послеоперационном периоде включает в себя солевые очищающие растворы, сосудосуживающие препараты, местные аэрозольные и мазевые противовоспалительные препараты, антибиотики, антигистаминные препараты. Состояние полости носа в послеоперационном периоде оценивалось по данным контрольных ЛОР – осмотров, а при необходимости – диагностической эндоскопии.

Активизация пациента начинается с первых суток после операции. Выписка из стационара при неосложненном течении раннего послеоперационного периода производится на 5–6 сутки.

Значительному количеству больных (практически всем пациентам, у которых имелось супра- или латероселлярное распространение опухоли) производится контрольная КТ перед выпиской из стационара.

В течение двух месяцев после операции следует ограничивать физические нагрузки и избегать всего того, что может привести к повышению внутричерепного давления.

Контрольное обследование пациента в поликлинике проводится в зависимости от радикальности проведенной операции и данных гистологического исследования через несколько месяцев (обычно через 4 – 6 месяцев) и включает в себя выполнение МРТ, исследование гормонов крови, осмотр нейроофтальмолога, отоневролога, эндокринолога, невролога, нейрохирурга и, при необходимости, радиолога.

Внедрение в практику методики эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной аденомэктомии позволяет заметно расширить обзор операционно-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

го поля. При использовании эндоскопов с различными углами зрения (от 0° до 70°) возможна широкая визуализация эндо-, супра-, латероселлярных структур в условиях хорошей освещенности операционной полости.

Более широкое поле зрения (по сравнению с тем, что дает использование микроскопа) позволяет снизить риск повреждения функционально важных сосудисто-нервных анатомических образований околохиазмальной области, повысить радикальность удаления опухоли (в том числе и из труднодоступных мест), своевременно выявлять интраоперационную ликворею и надежно закрывать дефект в капсуле опухоли.

Безопасность осуществления всех этапов эндоскопической эндоназальной операции обеспечивается четкой визуализацией всех ключевых анатомических образований – носовые раковины, перегородка носа, хоана, сфено-этмоидальный карман, дно турецкого седла, площадка основной кости, скат, парные костные выступы внутренних сонных артерий, костные выступы зрительных нервов, оптико-каротидный карман, диафрагма турецкого седла, спинка турецкого седла, медиальные стенки кавернозных синусов, интракавернозный отдел внутренней сонной артерии.

В отличие от трансназальных микрохирургических операций, где в узкой и глубокой ране работает только один хирург, при эндоскопическом вмешательстве имеется возможность манипулировать в четыре руки – одновременно хирургу и ассистенту.

Методика не требует применения носорасширителя, традиционных разрезов слизистой и послеоперационной тампонады полости носа, в связи с чем является менее травматичной по сравнению со стандартной транссфеноидальной процедурой, легче переносится пациентами, что, в свою очередь, приводит к сокращению длительности восстановительного периода и срока госпитализации пациентов.

Мы не используем носовой ранорасширитель, который лишает хирургов возможности работать через обе половины носа несколькими инструментами, а так же значительно суживает операционную рану и ограничивает амплитуду действий инструментами (особенно в горизонтальной плоскости).

Отсутствие обязательной необходимости интраоперационной флюороскопии исключает лучевую нагрузку как для медицинского персонала, так и для пациента.

Однако, эндоскопические операции обладают рядом недостатков. Один из них – это двухмерное эндоскопическое изображение, которое обеспечивают доступные в настоящее время эндоскопы. Эта проблема сводится к минимуму с накоплением опыта хирургом и со временем перестает ощущаться как неудобство, кроме того, достаточно активно ведущиеся работы для производства стереоскопического эндоскопа позволяют надеяться на его внедрение в практику в обозримом будущем.

Другая проблема эндоскопической эндоназальной хирургии – это сложность остановки интенсивного кровотечения в условиях узкой и глубокой раны. Однако, по нашему мнению, именно при эндоскопических операциях, которые производятся в четыре руки с обязательным участием ассистента в условиях хорошей освещенности операционного поля и широкого обзора, имеется больше возможностей для осуществления адекватного гемостаза, чем при трансназальных микрохирургических операциях, которые производятся лишь одним хирургом.

Интерес к эндоскопическим эндоназальным операциям среди нейрохирургов неизменно растет, что позволяет надеяться на все более широкое применение данной методики, что должно повысить эффективность оперативного лечения аденом гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аденомы гипофиза (клиника, диагностика, лечение). / Под ред. Кадашева Б. А. Москва 2007 г.
2. Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Дедов И. И., Калинин П. Л., Кутин М. А., Шкарубо А. Н., Фомичев Д. В., Тенедиева В. Д., Тропинская О. Ф. Сравнительное исследование результатов хирургического и медикаментозного методов лечения мак- ропролактином различной локализации // Вопросы нейрохирургии. – 2011. N4 том 75. – С. 3–9
3. Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Калинин П. Л., Кутин М. А., Файзуллаев Р. Б., Сид- нева Ю. Г., Тенедиева В. Д., Тропинская О. Ф. Выбор тактики лечения гигантских пролактинсекретирующихаденом гипофиза//вопросы нейрохирургии. – 2009. №2 – С. 23–29
4. Астафьева Л. И., Кадашев Б. А., Калинин П. Л., Кутин М. А., Шкарубо А. Н., Фомичев Д. В., Файзуллаев Р. Б., Алексеев С. Н., Сиднева Ю. Г., Тенедиева В. Д., Тропинская О. Ф. Клиническая картина, диагностика и результаты первичной медикаментозной терапии больших и гигантских пролактинсекретирующих аденом гипофиза // Вопросы нейрохирургии. – 2008. №4 – С. 36–39
5. Григорьев А. Ю. Осложнения в ранние сроки после операции у больных с аденомами гипофиза. Дис... канд. мед. наук. Москва. 2003.
6. Кадашев Б. А., Шилин А. Д., Нерсесян М. В., Фомочкина Л. А., Астафьева Л. И. Опыт применения аутотканей с сохраненным кровоснабжением для пластики дефектов основания черепа после эндоскопических транссфеноидальных вмешательств. // Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н. Н. Бурденко. – 2012. № 2.
7. Калинин П. Л. Эндоскопическая транссфе- ноидальная хирургия аденом гипофиза и других опухолей околоселлярной локализации. Дис... докт. мед. наук. М. 2009.
8. Калинин П. Л., Фомичев Д. В., Кутин М. А., Кадашев Б. А., Астафьева Л. И., Шкарубо А. Н., Алексеев С. Н., Фомочкина Л. А. Эндоскопическая эндоназальная хирургия аденом гипофиза (опыт 1700 операций) // Вопросы нейрохирургии. – 2012. № 3.
9. Клиническая нейроэндокринология. Выпуск 2 / под ред. Дедова И. И. – Москва 2011 г.
10. Корниенко В. Н., Пронин И. Н. Диагностическая нейрорадиология. Том IV. – Москва 2012 г.
11. Atkinson A. B. et al. Long-term remission rates after pituitary surgery for Cushing's disease: the need for long-term surveillance //Clinical endocrinology. – 2005. – Т. 63. – №. 5. – С. 549–559.
12. Ausiello J. C., Bruce J. N., Freda P. U. Postoperative assessment of the patient after transsphenoidal pituitary surgery //Pituitary. – 2008. – Т. 11. – №. 4. – С. 391–401.
13. Bajwa S. J. S. et al. Anesthesia and Intensive care implications for pituitary surgery: Recent trends and advancements //Indian journal of endocrinology and metabolism. – 2011. – Т. 15. – №. 7. – С. 224.
14. Cappabianca P. et al. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas //Journal of neurosurgery. – 2002. – Т. 97. – №. 2. – С. 293–298.
15. Cappabianca P., Alfieri A., De Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS) //min-Minimally Invasive Neurosurgery. – 1998. – Т. 41. – №. 02. – С. 66–73.
16. Cappabianca P., Cavallo L. M., Colao A. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach: outcome analysis of 100 consecutive procedures // Minim. Invasive Neurosurg. – 2002. Т. 45. – С. 193–200.
17. Cappabianca P., Cavallo L. M., Colao A. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas // J. Neurosurg. – 2002. Т. 97. – С. 293–298.

18. Carrau R. L., Jho H. D., Ko Y. Transnasal-Transsphenoidal Endoscopic Surgery of the Pituitary Gland //The Laryngoscope. – 1996. – Т. 106. – №. 7. – С. 914–918.
19. Charalampaki P. et al. Surgical complications after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery //Journal of Clinical Neuroscience. – 2009. – Т. 16. – №. 6. – С. 786–789.
20. Daly A.F., Rixhon M., Adam C., Dempegioti A., Tichomirowa M.A., Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. T 91. – № 47 – C. 69–75
21. Davis J.R., Farrell W.E., Clayton R.N. Pituitary tumours. // Reproduction – 2001. – №. 121. – C. 363–371.
22. Faglia G., Spada A. Genesis of pituitary adenomas: state of the art. //J Neurooncol. – 2001. № 54 – C. 95–110.
23. Gittoes N. J. L. et al. Outcome of surgery for acromegaly – the experience of a dedicated pituitary surgeon //Qjm. – 1999. – Т. 92. – №. 12. – С. 741–745.
24. Jho H. D. Endoscopic transsphenoidal surgery //Journal of Neuro-oncology. – 2001. – Т. 54. – №. 2. – С. 187–195.
25. Jho H. et al. Endoscopic endonasal pituitary surgery: evolution of surgical technique and equipment in 150 operations //min-Minimally Invasive Neurosurgery. – 2001. – Т. 44. – №. 01. – С. 1–12.
26. Kassam A. B., Prevedello D. M., Carrau R. L., Snyderman C. H. et al. Endoscopic endonasal skull base surgery: analysis of complications in the authors' initial 800 patients // Journal of Neurosurgery. – 2011. – Т. 114. № 6. – С. 1544–1568.
27. Lellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., Eng C. (eds) World Health Organization classification of tumours: Numours of endocrine organs. IARC, Lyons. – 2004.
28. Nemergut E. C. et al. Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery //Anesthesia & Analgesia. – 2005. – Т. 101. – №. 4. – С. 1170–1181.
29. Tomlinson J. W. et al. Association between premature mortality and hypopituitarism //The Lancet. – 2001. – Т. 357. – №. 9254. – С. 425–431.

Глава 5. ТИРЕОИДНАЯ ПАТОЛОГИЯ

5.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа была названа Томасом Уортоном в 1656г., хотя о ее существовании знали еще врачи глубокой древности, считавшие, что она выполняет чисто эстетическую функцию, придавая красоту шее. Слово «тиреоидная» (от греческого thyreos – удлиненный щит) отражает не столько форму этого органа, сколько его прилегание к одному из хрящей гортани, действительно напоминающему по форме греческий щит (щитовидный хрящ).

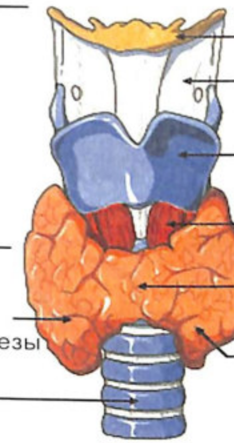


Рис. 5.1.1. Анатомия щитовидной железы

Анатомия. Масса щитовидной железы (ЩЖ) здорового взрослого человека составляет около 18–20 грамм. Две ее доли, располагающиеся по обе стороны трахеи, соединены тонким перешейком, который пересекает второе и третье хрящевое кольцо трахеи. Иногда от него отходит вверх т.н. пирамидальная доля. Позади каждой из долей ЩЖ (у их верхнего и нижнего полюсов) лежат две мелкие (не более 5мм) околощитовидные железы.

Кровоснабжение ЩЖ осуществляется главным образом верхней и нижней тиреоидными артериями с обеих сторон, отходящими от наружных сонных и подключичных артерий. Разветвленная сеть лимфатических капилляров железы сливается в сосуды, идущие вдоль тиреоидных вен и впадающие в многочисленные лимфоузлы шеи и переднего средостения.

Иннервация ЩЖ осуществляется как адренергическими (от шейных симпатических ганглиев), так и холинергическими (от блуждающего нерва) волокнами, идущими в составе гортанных нервов.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Рис. 5.1.2. *Микроскопическое строение щитовидной железы:*
1 – капсула; 2 – соединительнотканные междольковые перегородки; 3 – долька; 4 – междольковые кровеносные сосуды; 5 – кровеносный капилляр; 6 – фолликул и фолликулярные тиреоциты: 7 – коллоид



Гистология. Щитовидная железа состоит из клеток двух разных видов: фолликулярных и парафолликулярных (светлых или С-клеток). Фолликулярные клетки образуют в железе многочисленные микроскопические фолликулы (Рис. 5.1.2.), заполненные коллоидом. Фолликулы щитовидной железы собраны в конгломераты, которые образуют различного размера дольки. Парафолликулярные клетки (С-клетки) щитовидной железы овальной формы продуцируют полипептидный гормон кальцитонин.

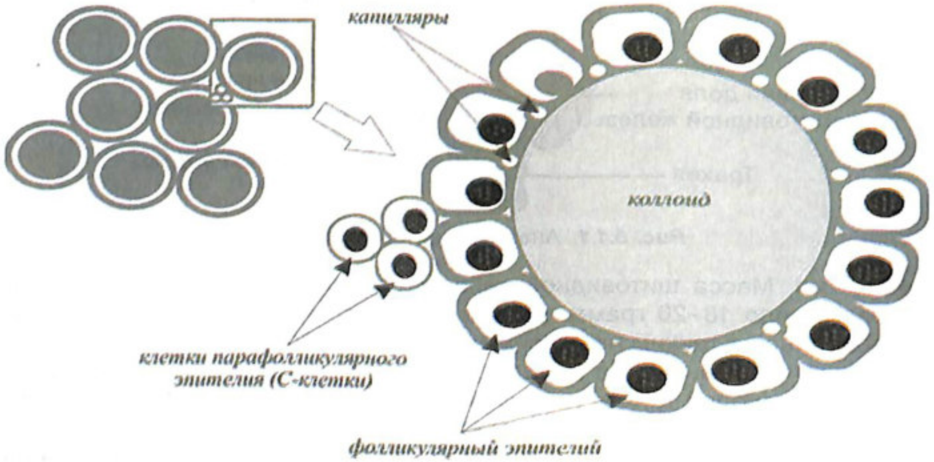


Рис. 5.1.3. Структура фолликула щитовидной железы (по Ямасита С., 1996)

Эмбриогенез. Щитовидная железа развивается из выпячивания первичной глотки, которое сливается с частью четвертого глоточного кармана. Развитие ЩЖ у плода можно разделить на стадии: а) преколлоидная стадия – в железе не обнаруживается ни центральной полости фолликула, ни органического йода (6–10 неделя внутриутробного развития);

б) начало образования коллоида – 10–11 неделя; в) способность продуцировать йодтиронины и начало роста фолликулов – 11 неделя. На 2-й стадии своего развития ЩЖ плода проявляет способность концентрировать радиоактивный йод и связывать его в органической форме, в это же время в железе начинает синтезироваться тироксин.

Синтез и секреция тиреоидных гормонов. Необходимой частью тиреоидных гормонов является йод, который поступает в организм с пищей и водой в виде йодидов, и накапливается в клетках щитовидной железы. Щитовидная железа обладает способностью концентрировать йодид из плазмы крови. Такой же способностью обладают и другие ткани, например, слизистая оболочка желудка и слюнные железы. Помимо йода составной частью тиреоидных гормонов является тиронин, образующийся в недрах молекулы белка – тиреоглобулина (ТГ). Его синтез происходит в тиреоцитах. На долю тиреоглобулина приходится 75% всего содержащегося и 50% синтезирующегося в каждый данный момент белка в щитовидной железе.

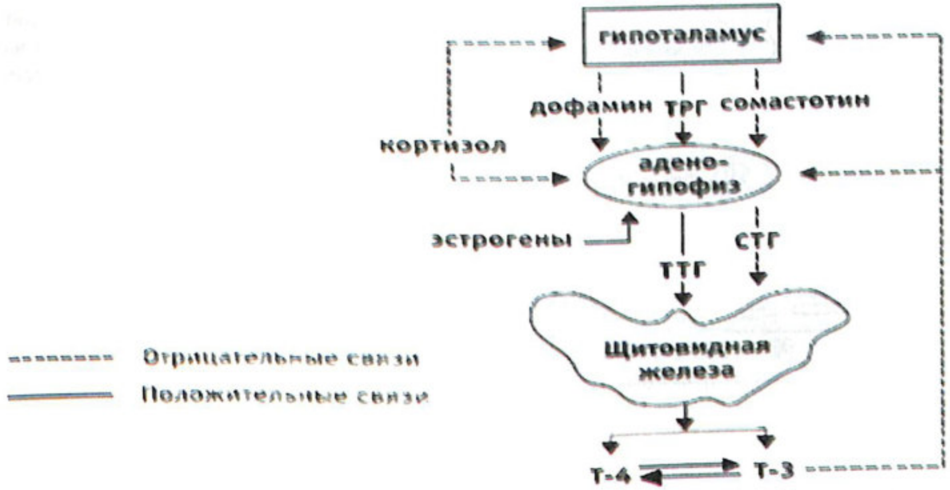


Рис. 5.1.4. Схема регуляции гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

Йодид, попавший внутрь клетки, окисляется и ковалентно присоединяется к остаткам тирозина в молекуле тиреоглобулина. Как окисление, так и йодирование тирозильных остатков катализируется присутствующей в клетке пероксидазой. Пероксидаза представляет собой мембранно-связанный ферментный комплекс, простетическую группу которого образует гем.

Гематиновая группировка абсолютно необходима для проявления активности фермента, который активен лишь в присутствии H2O2, донором которой могут служить различные реакции. ТГ представляет собой крупный растворимый гликопротеин с мол.массой 660кД и константой седиментации 19S, состоит из двух одинаковых субъединиц и содержит 140 тирозильных остатков. В процессе жизнедеятельности йодируется лишь небольшая доля остатков тирозина.

ЩЖ – единственный эндокринный орган, в котором происходит двунаправленное перемещение продуктов, предназначенных для секреции в кровь: ТГ, содержащий йодтиронины, вначале пересекает апикальную мембрану клеток, откладываясь в коллоидной полости фолликула, а затем вновь поступает в клетки и перемещается к их базальной мембране, высвобождая по пути йодтиронины, которые и выделяются в кровь (Рис. 5.1.5.)

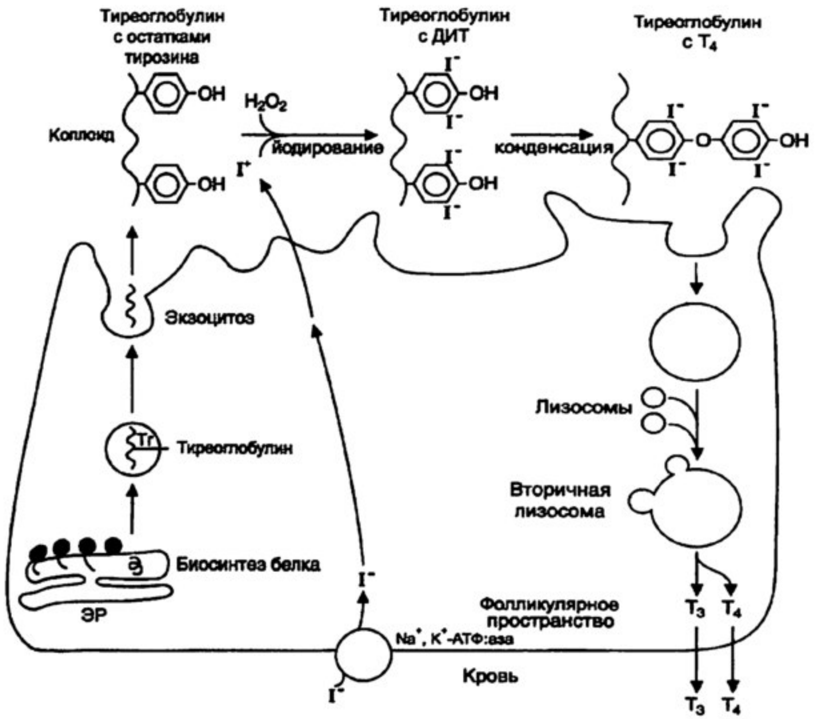


Рис. 5.1.5. Последовательность синтеза тиреоглобулина в щитовидной железе и схема образования свободных тиреоидных гормонов.

Моно- и дийодтирозины быстро дейодируются цитоплазматическими дегалогеназами, а образующиеся при этом молекулы тирозина и йодида вновь используются для синтеза ТГ и его йодирования. За сутки ЩЖ продуцирует примерно 80–100 мкг тироксина (Т4). Плоду и новорожденному тиреоидные гормоны необходимы для морфологического и функционального развития мозга и организма в целом. В зрелом возрасте на первый план выступают метаболические эффекты тиреоидных гормонов, которые влияют на основной, белковый, жировой, углеводный обмен и обмен витаминов, а также оказывают влияние на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, костную ткань.

Транспорт и метаболизм тиреоидных гормонов. После попадания в кровь, трийодтиронин (Т3) и Т4 разносятся по организму в связанном с белками плазмы виде.

Т4 обладает высоким сродством к глобулину – тироксин- или тиронинсвязывающий глобулин (ТСГ), а также связывается с преальбумином – тироксинсвязывающий преальбумин (ТСПА или транстиретин) и в небольших количествах – с альбуминовой фракцией плазмы. Из общего количества Т4 в крови 75% связано с ТСГ, 15–20% – с ТСПА и менее 0, 05% остаются в свободном состоянии. Поскольку Т3 обладает меньшим сродством к белкам плазмы, чем Т4, содержание свободной его формы в плазме существенно выше (около 0, 5%), чем свободной формы Т4. Трийодтиронин траспортируется преимущественно в связанном с ТСГ виде. С альбумином связаны очень малые его количества, а с ТСПА он практически не связывается. Поэтому последний дольше сохраняется в крови (t½ примерно 7–9 дней) и позднее начинает действовать (приблизительно через 72 ч), чем Т3, t½ которого составляет 2 дня, а латентный период 12ч.

Связанные и свободные формы гормонов находятся в динамическом равновесии. Это означает, что любое уменьшение концентрации свободного гормона в крови автоматически ведет к уменьшению связывания, и наоборот. Поскольку способностью проникать в клетки, взаимодействовать со специфическими рецепторами и вызывать биологические эффекты обладают лишь свободные гормоны (не связанные с белками плазмы), понятно, что не только сама ЩЖ, но и белки плазмы служат источником свободных гормонов, т.е. играют важную роль в определении «тиреоидного статуса» организма. Тироксин может подвергаться дейодированию в различные соединения, сохраняющие йод в своей структуре. Самым важным из таких превращений является конверсия Т4 в более активный Т3. Секреция Т3 нормальной ЩЖ определяет лишь 20% внетиреоидного количества этого гормона, а остальное его количество образуется в результате монодейодирования наружного тирозильного кольца Т4 в периферических тканях. Периферические ткани могут превращать Т4 не только в более активный Т3, но и в практически лишенный активности рТ3 (реверсивный Т3). В ЩЖ образуется менее 3% присутствующего в крови рТ3 (14–32нг/100мл, или около 0, 3нмоль/л); остальное его количество образуется вследствие периферической конверсии Т4 в тканях.

Парафолликулярные клетки продуцируют гормон кальцитонин, который непосредственно влияет на костную ткань и почки, где расположены его рецепторы, способствуя снижению уровня кальция, когда уровень этого иона превышает 2,5 ммоль/л. Тормозя активность остеокластов, кальцитонин угнетает резорбцию костей, что сопровождается гипокальциемией, гипофосфатемией и снижением активности щелочной фосфатазы.

Клинически заболевания ЩЖ могут протекать с нарушением ее функции, сопровождающимся повышением секреции, высвобождения и действия тиреоидных гормонов – синдром гипертиреоза, или в виде снижения их секреции и действия – синдром гипотиреоза. Наряду с этим многие болезни щитовидной железы могут протекать при нормальной секреции или действии тиреоидных гормонов, т.е. при наличии эутиреоидного состояния.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

5.2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинические методы исследования. Пальпация щитовидной железы является самым простым и доступным методом обследования.

При исследовании щитовидной железы оценивают ее размер, консистенцию (эластичная, плотная), однородность или наличие узлообразований, болезненность, подвижность, спаянность с окружающими тканями. Оценку размеров проводят согласно классификации, рекомендованной ВОЗ в 2001г.

На результаты пальпации оказывают влияние строение шеи исследуемого, толщина мышц и подкожно-жирового слоя, расположение щитовидной железы. Пальпация щитовидной железы затруднена у тучных пациентов. Для подтверждения диагноза рекомендуется УЗИ ЩЖ.

Также оценивается состояние кожных покровов: влажность, сухость, цвет, отечность. Обращают внимание и на состояние придатков кожи: волос и ногтей. Волосы: блеск, тусклость, истончение, выпадение волос. Ногти: цвет, толщина, ломкость. При визуальном осмотре оценивают блеск глаз, наличие симптомов офтальмопатии.

Принимают во внимание жалобы больного, а также изменение массы тела, переносимость жары и холода, наличие тремора, суетливость или заторможенность.

Гормональная диагностика заболеваний щитовидной железы проводится натощак. За 2–3 дня до сбора крови на анализ нужно предотвратить прием йодсодержащих препаратов, йода–131 и технеция–99m. За 1 мес прекращается прием гормонов щитовидной железы (кроме как по специальным указаниям лечащего эндокринолога). Рекомендуется ограничить физические нагрузки и психоэмоциональный стресс.

Определение анатомической структуры щитовидной железы. Сканирование щитовидной железы с использованием радиоактивного йода и технеция (Рис. 5.1.6). Сканирование щитовидной железы проводится для определения локализации железы, ее формы и размеров, выявления эктопированной или аберрантной ткани щитовидной железы (добавочная доля, зоб корня языка, загрудинный зоб, неполный агенез щитовидной железы и др.); в целях диагностики врожденного атироза; для оценки функциональной активности выявляемых узлов щитовидной железы; для выявления метастазов рака щитовидной железы; для уточнения размеров культи щитовидной железы после проведенной тироидэктомии, а также для оценки функциональной активности диффузного токсического зоба.

Для радионуклидного сканирования применяются ^{131}I, ^{123}I, ^{99m}TcO4. В норме у взрослых на сканограмме щитовидная железа имеет вид крыльев бабочки, каждое из которых 4, 5–5 см в длину и 2–2,7 см в ширину. Перешеек может отсутствовать, иногда представлен широкой полосой, доли железы могут располагаться асимметрично. Незначительная активность выявляется в пирамидальной доле, если она имеется. Чаще пирамидальная доля выявляется при диффузном токсическом зобе.

"Горячий" узел (Рис. 5.1.7) с повышенной функциональной активностью, как правило, доброкачественный. Однако встречается, хотя исключительно редко, рак щитовидной железы, который при сканировании щитовидной железы представляет собой "горячий" узел. "Холодный" узел представляет собой ткань щито-

видной железы с пониженной функциональной активностью (солидный узел) или с полным отсутствием таковой – кисты.

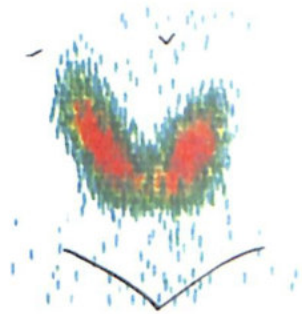


Рис. 5.1.6. Сканограмма щитовидной железы здорового человека

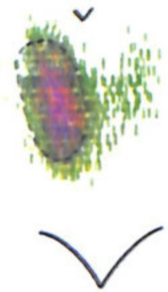


Рис. 5.1.6. Сканограмма щитовидной железы при тиротоксической аденоме («горячий» узел)

Ультразвуковое исследование (УЗИ) полностью позволяет проводить дифференциальную диагностику между плотными узлами и кистами. Кисты менее 4 см в диаметре очень редко являются злокачественными. УЗИ щитовидной железы позволяет определить место биопсии. Этот метод информативен и значительно помогает в диагностике аутоиммунного тироидита, в меньшей степени – диффузного токсического зоба. Описаны наблюдения с использованием УЗИ в лечении токсической аденомы щитовидной железы, когда чрескожная внутриузловая инъекция алкоголя проводилась под контролем УЗИ.

Рентгенография области щитовидной железы. Рентгенография помогает получить данные о локализации и размере узлов щитовидной железы. С ее помощью можно диагностировать загрудинный зоб со сдавлением трахеи и пищевода. При дисфагиях различной этиологии показано исследование пищевода с приемом рентгеноконтрастных веществ (барий). Небольшие участки кальцификации щитовидной железы встречаются при папиллярном раке, тогда как более обширные участки кальцификации обнаруживаются при медуллярном раке железы. Кальцификация выявляется при многоузловом (конгломератном) зобе.

Для диагностики опухолей щитовидной железы проводят ее ***ангиографию*** с введением контрастных веществ в подключичную или наружную сонную артерию.

С этой же целью производят ***лимфографию*** щитовидной железы, при которой рентгеноконтрастные вещества (липийодол, уротраст и др.) вводят непосредственно в щитовидную железу.

Компьютерная и ядерно-магнитная томография щитовидной железы. С помощью указанных методов исследования можно получить исчерпывающие данные о локализации и структуре как щитовидной железы, так и окружающих тканей. Особое значение данное исследование приобретает при локализации щитовидной железы ниже рукоятки грудины. Применение КТ или ЯМР-томографии позволяет более четко провести дифференциальную диагностику опухолей щитовидной железы, что является необходимым для принятия решения о проводимой терапии (Рис. 5.1.8–9.)



Рис. 5.1.8. Ангиограмма щитовидной железы (тиротоксическая аденома)



Рис. 5.1.9. Лимфограмма щитовидной железы (множественные узлы диаметром 0,2–0,7 см в правой доле и узел диаметром 4 см в левой)

Тонкоигольная аспирационнпая биопсия (ТАБ) щитовидной железы. У больного, лежащего на спине, аспирируют в шприц содержимое подозрительного узла и для решения вопроса о возможной малигнизации материал направляют на цитологическое исследование. При достаточном опыте процедура безопасна и может производиться в поликлинических условиях. Это наиболее объективная оценка состояния щитовидной железы. Поэтому некоторые специалисты считают, что ТАБ в большинстве случаев должна проводиться в первую очередь. Качество результатов ТАБ в значительной степени зависит от опыта исследователя и патолога. Ложно-отрицательные результаты описываются в 1,3–11,5%, ложно-положительные – в 0–7, 7%. Источник ошибок кроется среди прочего в неадекватном пункционном материале или в наличии аутоиммунного тиреоидита.

5.3. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) являются актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира. По данным ВОЗ, около 2 млрд жителей Земли живут в условиях йодного дефицита, который приводит к развитию таких заболеваний, как эндемический зоб, гипотиреоз, отставание в умственном и физическом развитии, кретинизм. Ликвидация йодной недостаточности означает решение одной из наиболее социально значимых проблем человечества. Глобальные усилия, предпринятые в последние десятилетия XX в., привели к значительному прогрессу на пути к преодолению йодной недостаточности. В ряде стран, находящихся в условиях жесточайшего природного дефицита йода (Китай, Индия, Бангладеш, Индонезия, страны Латинской Америки), проведение программ йодной профилактики привело к ликвидации ЙДЗ как проблемы здравоохранения национального масштаба.

Йододефицитными заболеваниями обозначаются все патологические состояния, развивающиеся в популяции в результате йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормальном потреблении йода.

Недостаточность поступления йода в организм приводит к развертыванию цепи последовательных приспособительных процессов, направленных на поддержание нормального синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. Но если дефицит йода сохраняется достаточно долго, происходит срыв механизмов адаптации с последующим развитием ЙДЗ.

Уже сформировавшиеся изменения нервной системы, вызванные нехваткой йода на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте, являются необратимыми и практически не поддаются лечению. Однако своевременные профилактические мероприятия позволяют предотвратить все йододефицитные заболевания, в том числе и обусловленные нарушением развития мозга.

Поэтому группы населения, которые в первую очередь подвергаются риску развития наиболее тяжелых йододефицитных заболеваний, требуют особого внимания. Такими группами максимального риска являются женщины в период беременности и грудного вскармливания, а также новорожденные и дети.

Дефицит йода в питании приводит к развитию следующих заболеваний щитовидной железы (табл. 5.3.1.):

- диффузного эутиреоидного зоба;
- узлового (многоузлового) эутиреоидного зоба;
- узлового (многоузлового) токсического зоба;
- функциональной автономии щитовидной железы;
- первичного гипотиреоза (в районах с тяжелым дефицитом йода).

Эпидемиологическая оценка йододефицитных заболеваний и методы их профилактики. Долгое время считалось, что йодный дефицит существует лишь на территориях с определенными географическими характеристиками: в горных местностях или на возвышенностях, удаленных от моря. Исследование экскреции йода с мочой продемонстрировало, что нехватку йода может также испытывать население приморских территорий, высокоразвитых стран и крупных мегаполисов.

Исследование экскреции йода с мочой. В настоящее время экскреция йода с мочой рассматривается как основной эпидемиологический показатель, характе-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ризующий йодную обеспеченность того или иного региона. Этот показатель является высокочувствительным и быстро реагирует на изменения в потреблении йода, и, поэтому, имеет важнейшее значение не только для оценки эпидемиологической ситуации, но и для осуществления контроля программ профилактики йододефицитных заболеваний.

Таблица 5.3.1

Спектр нарушений при йоддефицитных состояниях

Плод	Выкидыши	
	Мертворождаемость	
	Врожденные аномалии	
	Повышенная перинатальная смертность	
	Повышенная смертность новорожденных	
	Неврологический кретинизм:	умственная отсталость глухонемота спастическая дисплегия косоглазие
	Микседематозный кретинизм	карликовость умственная отсталость
	Новорожденные	Неонатальный зоб Неонатальный гипотиреоидизм
	Дети и подростки	Зоб Ювенильный гипотиреоидизм Нарушение умственной функции Задержка физического развития
	Взрослые	Зоб с его осложнениями Гипотиреоидизм Нарушение умственной функции Снижение половой функции

С мочой выводится 80–90% потребляемого с пищей йода. Концентрация йода в разовой порции мочи хорошо коррелирует с уровнем йода в суточной моче и отражает поступление йода в организм непосредственно на момент исследования. Так как уровень йода в моче у конкретного лица меняется не только ежедневно, но и в течение дня, данные определения йода можно использовать только для оценки обеспеченности йодом популяции в целом. Этот метод пригоден исключительно для эпидемиологических исследований. В связи с очень неравномерным характером распределения уровня йода в образцах мочи предпочтительнее оценивать медиану, а не среднее значение содержания йода в моче.

Определение частоты зоба в популяции. Изменения объема щитовидной железы, как правило, связаны с уровнем поступления йода в организм, однако, изменение объема железы в ответ на изменившееся потребление йода происходит в течение нескольких месяцев или даже нескольких лет. На степень увеличения щитовидной железы оказывают влияние степень йодного дефицита, длительность проживания в условиях нехватки йода, профилактические мероприятия, пол, возраст и т.д. (Таблица 5.3.2)

Таким образом, в настоящее время распространенность зоба, как критерий оценки йодной обеспеченности, практически перестала учитываться. Это связано, в первую очередь, с тем, что основной акцент мониторинга смещен в сторону контроля за выполнением программы всеобщего йодирования соли. Распространенность зоба является косвенным показателем уровня потребления йода и выраженности йодного дефицита и меняется спустя достаточно длительный срок после нормализации потребления йода. Кроме того, в настоящее время отсутствуют общепринятые нормативы рассчитываемого при помощи УЗИ объема щитовидной железы у детей.

Распространенность зоба отражает уровень потребления йода в предшествующие годы, а не в момент проведения исследования. Определение частоты зоба в популяции имеет определенное значение для оценки степени тяжести йодного дефицита, которая проводится до начала профилактических мероприятий.

В этом случае наиболее целесообразным является определение частоты зоба у детей 8–10 лет, так как у детей младше 8 лет определение объема щитовидной железы представляет определенные технические сложности, а при обследовании детей более старшего возраста трактовка результатов затруднительна из-за выраженных различий в сроках начала пубертата и скорости линейного роста.

Чувствительность и специфичность метода пальпации для оценки степени зоба довольно низкие (Таблица 5.3.3.). Поэтому для точного определения размеров и объема щитовидной железы в рамках эпидемиологического исследования рекомендуется проведение УЗИ.

Таблица 5.3.2

Критерии оценки потребления йодом населения, основанные на медиане концентрации йода в моче у детей школьного возраста

Медиана йодурии (мкг/л)	Потребление йода	Эпидемиологическая ситуация в регионе
< 20	Недостаточное	Тяжелый йодный дефицит
20–49	Недостаточное	Йодный дефицит средней тяжести
50–99	Недостаточное	Йодный дефицит легкой степени
100–199	Адекватное	Нормальная йодная обеспеченность
200–299	Превышает норму	Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза
> 300	Избыточное	Риск развития неблагоприятных последствий для здоровья (йодиндуцированный гипотиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы)

Таблица 5.3.3

Классификация зоба, рекомендованная ВОЗ (2001)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого)
1	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы.
2	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

Объем щитовидной железы подсчитывается по следующей формуле, в которой учитываются ширина, длина и толщина каждой доли и коэффициент поправки на эллипсоидность:

V щж= [(Шпр x Дпр xТпр) + (Шл x Дл x Тл)] x 0, 479

У взрослых зоб диагностируется, если объем железы по данным УЗИ превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин. У ребенка объем щитовидной железы зависит от степени физического развития, поэтому перед исследованием измеряется рост и вес ребенка и по специальной шкале или по формуле вычисляется площадь поверхности тела. У детей объем щитовидной железы сопоставляется с нормативными показателями в зависимости от площади поверхности тела.

Таблица 5.3.4

Нормативные показатели объема щитовидной железы у детей для эпидемиологических исследований (верхний предел нормальных значений – 97 перцентиль). (Zimmermann et M. et al, 2003)

Площадь поверхности тела (м^2)	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6
Мальчики	2,62	2,95	3,32	3,73	4,2	4,73	5,32	5,98	6,73	7,57
Девочки	2,56	2,91	3,32	3,79	4,32	4,92	5,61	6,4	7,29	8,32

Нормативные показатели объема щитовидной железы у детей для эпидемиологических исследований (Таблица 5.3.4.), предложенные ВОЗ и Международным советом по контролю за йоддефицитными заболеваниями (МСКЙДЗ) в 1997 году базировались на результатах обследования детей, проживающих в йодобеспеченных регионах Европы (таблица). Дальнейшие исследования показали, что эти референсные значения требуют коррекции, поэтому в 2003 г. группой специалистов, в которую вошли представители МСКЙДЗ, были опубликованы обновленные нормативы объема щитовидной железы у детей.

В настоящее время общепринятые стандарты для объема щитовидной железы у детей отсутствуют, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов.

Исходя из вышесказанного, при проведении эпидемиологических исследований среди детей целесообразно определять наличие зоба методом пальпации.

Другие показатели, используемые для оценки йодной обеспеченности. В таблице 5.3.5. суммированы все эпидемиологические критерии, в той или иной степени используемые для оценки выраженности йодного дефицита.

Массовая йодная профилактика. Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального высокоэффективного метода массовой йодной профилактики. Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (то есть продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована.

Для достижения оптимального потребления йода (150 мкг в сутки) ВОЗ, ЮНИСЕФ и МСКЙДЗ рекомендуют добавление в среднем от 20 до 40 мг йода на кг соли. В Законе РУз «О профилактике йододефицитых заболеваний» 2007 г. рекомендовано добавление в среднем 40±15 мг йода на кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия (Таблица 5.3.6.).

Таблица 5.3.5

Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йододефицитных заболеваний

		Степень тяжести ЙДЗ		
Индикаторы	**Популяция**	**Легкая**	**Средняя**	**Тяжелая**
Частота зоба (пальпация)	Школьники	5.0 – 19.9%	20.0 – 29.9%	> 30.0%
Объем щ.ж. > 97 перцентили (сонография)	Школьники	5.0 – 19.9%	20.0 – 29.9%	> 30.0%
Медиана ренальной экскреции йода, мкг/л	Школьники	50 – 99	20 – 49	< 20
ТТГ > 5 мЕд/л	Новорожденные	3.0 – 19.9%	20.0 – 39.9%	> 40.0%

Таблица 5.3.6

Критерии оценки эффективности программ профилактики ЙДЗ путем всеобщего йодирования соли (ВОЗ, ЮНИСЕФ, МСКЙДЗ 2001 г.)

Показатель	Цель
Доля семей, употребляющих йодированную соль	> 90 %
Экскреция йода с мочой	
Медиана	100-300 мкг/л
Доля образцов с концентрацией < 100 мкг/л	< 50 %
Доля образцов с концентрацией < 50 мкг/л	< 20 %

При оценке эффективности программ профилактики ЙДЗ учитывается не только уровень экскреции йода с мочой, но и такой показатель, как доля населения, употребляющего йодированную соль.

Применение йодированной поваренной соли во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит. Однако в определенные периоды жизни (беременность, кормление грудью, детский и подростковый период) физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая профилактика.

Профилактика в масштабе групп повышенного риска по развитию йододефицитных заболеваний (дети, беременные и кормящие женщины) осуществляется путем приема фармакологических препаратов, содержащих физиологическую дозу калия йодида. В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические препараты, содержащие точно стандартизированную дозу йода. В этих группах населения особенно высока распространенность эндемического зоба, следовательно, прием препаратов с точной дозировкой калия йодида имеет не только профилактическое, но и лечебное значение.

Необходимо отметить, что продукты питания не могут восполнить дефицит йода в организме (табл. 5.3.7.)

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 5.3.7

Содержание йода во фруктах, овощах и мясных продуктах РУз

Наименование	Кол-во йода в 100 г. (в мкг)	Кол-во продукта содержащего 100 мкг йода (в гр.)
Хурма	2,8	3600
Орехи	4,6	2180
Яблоки	1,6	6300
Помидоры	2,1	4800
Картофель	2,8	3600
Морковь	1,4	4200
Лук	1,8	5600
Горох	2,3	4350
Маш	1,7	5900
Рис	1,6	5300
Говяжье мясо	2,1	4800
Баранье мясо	1,8	5600
Рыба (сазан)	3,9	2560
Яйца	3,5	2880

Йод в водорослях

Наиболее высокое содержание йода в водорослях:

- в сухой ламинарии – 26–180 мг на 100 г продукта
- в сухой морской капусте – 200–220 мг на 100 г продукта

Ежедневная потребность в йоде зависит от возраста и физиологического состояния. Новейшие представления о роли йодного обеспечения в формировании здорового ребенка позволили специалистам пересмотреть прежние рекомендации (1996 г.) по нормативам потребления йода. Последняя версия таких рекомендаций была выпущена в 2001 и 2007 гг. независимо Национальной академией наук США и ВОЗ [World Health Organization, 2007] (Таблица 5.3.8.).

Таблица 5.3.8

Физиологические уровни потребления йода

ВОЗ/ICCIDD (2007 г.)		Национальная Академия Наук США (2001 г.)	
Дети	потребление, мкг/сут	Дети	потребление, мкг/сут
0 – 5 лет 6 – 12 лет	90 120	0 – 6 мес 7 – 12 мес 1 – 8 лет 9 – 13 лет	110 130 90 120
Подростки (старше 12 лет) и взрослые	150	Подростки (моложе 14 лет) и взрослые	150
Беременные и кормящие	250	Беременные Кормящие	220 290

Медикаментозную терапию йододефицитного зоба проводят с помощью препаратов калия йодида, тиреоидных гормонов или комбинации этих препаратов. У детей и подростков для лечения эутиреоидного эндемического диффузного зоба, как правило, достаточно назначения лекарственных препаратов калия йодида в физиологической дозе, т.е. 100–200 мкг в день. Уменьшение размеров щитовидной железы происходит обычно в течение первых шести месяцев. При отсутствии эффекта через шесть месяцев проводят терапию левотироксином. Лечение эутиреоидного зоба можно начинать с приема тироксина, т.к. в генезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы или иметь место врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов.

В настоящее время у взрослых пациентов предпочтение отдается комбинированной терапии препаратами калия йодида и тироксином. После отмены этих препаратов рецидив зоба наблюдается в более отдаленные сроки, чем после прекращения монотерапии тироксином. Однако в каждом конкретном случае лечение проводится индивидуально. Принципы лечения препаратами тиреоидных гормонов приведены в разделе Синдром Гипотиреоза.

5.4. ДИФФУЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Этиология. Наиболее частой причиной увеличения щитовидной железы (зоба) является йодный дефицит. Зоб, выявляемый в регионах йодного дефицита, обозначается термином эндемический, а в регионах с нормальным потреблением йода – спорадический. Достаточно редко эндемический зоб связан не с дефицитом йода, а с действием других зобогенных факторов (флавоноиды, тиоцианаты). Этиология спорадического зоба малоизучена. В части случаев он связан с врожденными дефектами ферментных систем, участвующих в синтезе тиреоидных гормонов.

Патогенез. Наиболее изучен патогенез йододефицитного зоба. При снижении содержания йода в клетках щитовидной железы, в них снижается содержание йодированных липидов, таких как йодлактоны.

Эти соединения оказывают блокирующее влияние на продукцию местных тканевых факторов роста (эпидермальный и инсулиноподобный ростовой фактор 1, фактор роста фибробластов). В результате при йодном дефиците происходит интенсификация продукции этих веществ тироцитами, следствием которой является их гиперплазия. Дополнительное влияние на увеличение щитовидной железы указывает стимуляция ТТГ, которая несколько возрастает при тенденции к снижению уровня тиреоидных гормонов крови.

Диффузный эутиреоидный зоб небольшого размера далеко не всегда с уверенностью можно трактовать как явную патологию, или, по крайней мере, как ситуацию, требующую агрессивной лечебной тактики. Это связано с тем, что нормативы объема щитовидной железы, особенно у детей, являются предметом дискуссий.

Эпидемиология. Распространенность зависит от выраженности йодного дефицита. Так, если в регионах легкого йодного дефицита распространенность эутиреоидного зоба составляет порядка 10% населения, то при тяжелом йодном дефиците она может достигать 100%. В отдельных регионах дополнительное, но, как правило, не определяющее значение могут иметь некоторые зобогены (тапи-

ока и маниока, содержащие тиоцианаты, которые употребляют в пищу в ряде африканских стран).

Клинические проявления, как правило, отсутствуют за исключением относительно редких случаев значительного увеличения щитовидной железы с компрессионным синдромом. Иногда пациенты предъявляют жалобы на неприятное ощущение в области шеи, хотя, с другой стороны, такого рода жалобы достаточно редко связаны непосредственно с патологией щитовидной железы. Видимый зоб может стать косметической проблемой, в связи с которой пациенты обращаются к эндокринологу.

Диагностика. Пациентам, у которых при пальпации щитовидной железы обнаружен зоб, показано УЗИ щитовидной железы для оценки ее объема, а также определение уровня ТТГ для исключения нарушения ее функции. При диффузном эутиреоидном зобе железа увеличена за счет обеих долей, при этом у пациента определяется нормальный уровень ТТГ.

Лечение. Небольшое увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции, особенно улиц пожилого возраста, не всегда требует терапии. Более активное лечение показано молодым пациентам. В регионах, эндемичных по дефициту йода, на первом этапе пациенту принято назначать препараты йода в физиологических дозах (100–200 мкг в день), на фоне приема которых осуществляется динамическая оценка объема щитовидной железы. Обычно в пределах полугода объем щитовидной железы существенно уменьшается или нормализуется. Если этого не происходит, обсуждается назначение пациенту супрессивной терапии препаратами левотироксина (L-T4), возможно в комбинации с препаратами йодида калия. Ее целью является поддержание несколько пониженного или низконормального уровня ТТГ, в связи с чем препарат L-T4 назначается в дозе 75–150 мкг в сутки.

На фоне такой терапии уменьшение объема щитовидной железы происходит у большинства пациентов. После этого обсуждается перевод пациента на монотерапию препаратами йодида калия, поскольку целесообразность длительной супрессивной терапии L-T4 сомнительна.

Прогноз. Благоприятный, в большинстве случаев указанные лечебные мероприятия позволяют нормализовать объем щитовидной железы. В регионах легкого йодного дефицита диффузный эутиреоидный зоб даже при отсутствии лечения весьма редко достигает значительных степеней и приводит к компрессионному синдрому; у части пациентов формируются узловые образования, а в дальнейшем может развиться функциональная автономия щитовидной железы.

5.5. ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – системное аутоиммуное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся диффузным поражением щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза. ДТЗ относится к болезням, сопровождающимся иммунологической недостаточностью и развивающимся в результате нарушения имунного статуса, в результате перенесенного стресса, при генетической предрасположенности. Встречается у лиц практически всех возрастных групп, но пик заболеваемости приходится на возрастную группу 30–40 лет.

ДТЗ чаще встречается среди женщин, и отношение больных женского пола к мужскому составляет более 5:1. Приблизительно у 70% больных один или два члена семьи в анамнезе имеют указание на аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ). В 90% случаев он сочетается с орбитопатией Грейвса (ОГ).

Этиопатогенез. Заболевание характеризуется стойким повышением продукции тиреоидных гормонов диффузно увеличенной щитовидной железой, что приводит к нарушению функции различных тканей и систем организма. Чаще всего тиреотоксикоз обусловлен аутоимммунными нарушениями, при которых происходит выработка тиреостимулирующих иммуноглобулинов (ТСИ), имитирующих действие ТТГ и приводящих к развитию диффузного токсического зоба.

По мнению Р. Вольпе, основную роль в генезе аутоиммунных нарушений играет дефект специфических АТ, взаимодействующих с рецепторами ТТГ на поверхности тиреоцитов и тем самым стимулирующих функцию щитовидной железы. В активной фазе заболевания ТСИ в сыворотке определяются практически у всех больных ДТЗ.



Рис 5.5.1. Больные тяжелой формой тиреотоксикоза

Клиника. Больные предъявляют жалобы на потерю веса (часто на фоне повышенного аппетита); общую и мышечную слабость, быструю утомляемость, одышку, повышенную раздражительность, рассеянность, плаксивость и легкую возбудимость, потливость, субфебрильное повышение температуры тела, диарею, плохую переносимость высоких температур, сердцебиения, иногда боли в области сердца, колющего или сжимающего характера, нарушения сердечного ритма в виде пароксизмов или постоянной формы мерцательной тахиаритмии, олиго- и аменорею у женщин, полиурию, снижение либидо, внутреннее беспокойство. Отмечается развитие диффузной алопеции, а у лиц старше 50 лет чаще встречается мерцание предсердий. При осмотре обращает на себя внимание исхудавший вид больного (Рис. 5.5.1.), резкая ослабленность, невозможность самостоятельно подняться с кровати и обслужить себя за столом. Отмечается влажность кожных покровов, кожа на ощупь теплая вплоть до горячей, учащение сердцебиения, положительные глазные симптомы (см. раздел «Эндокринная офтальмопатия»).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Различают 3 степени тяжести течения ДТЗ:

- легкое течение характеризуется повышенной нервной возбудимостью, потливостью, тахикардией до 100 уд/мин, похуданием с потерей до 15% массы тела (3 – 5 кг), глазные симптомы отсутствуют, трудоспособность сохранена;
- течению болезни средней тяжести свойственны тахикардия до 120 уд/мин, похудание с потерей более 20% массы тела (8 – 10 кг), слабость, гипергидроз, выраженный тремор, повышение систолического и снижение диастолического АД, снижение трудоспособности;
- при тяжелой форме тиреотоксикоза похудание превышает 50% (кахексия), пульс до 140 уд/мин, появляется фибрилляция предсердий, возникают изменения печени, снижение функции коры надпочечников; больные нетрудоспособны.

По клинической форме гипертиреоза различают:

1) субклинический (явная клиническая симптоматика отсутствует, уровень свободного и общего Т4 в пределах нормы, уровень ТТГ меньше 0, 2 мМе/мл в случаях определения чувствительным методом);

2) манифестный (с явной клинической симптоматикой и характерными сдвигами при гормональном исследовании крови);

3) осложненный (с осложнениями, обусловленными дисфункцией щитовидной железы, например, мерцательная аритмия при гипертиреозе).

Диагностика. С целью диагностики ДТЗ проводят клинико-функциональное обследование щитовидной железы. Степень увеличения щитовидной железы оценивается пальпаторно по классификации, рекомендованной ВОЗ (2001) с учетом ее консистенции и подвижности.

При ультразвуковом исследовании щитовидной железы отмечают следующие изменения: диффузное увеличение объёма щитовидной железы; гипоэхогенность её ткани, характерно значительное усиление кровотока.

Пункционная биопсия щитовидной железы производится минимально с 2-х точек для исключения узлообразований и малигнизации.

На ЭКГ чаще регистрируется учащение сердечных сокращений; высокие заостренные зубцы Р и Т; в осложненных случаях мерцание предсердий, экстрасистолия, депрессия сегмента ST, отрицательный зубец Т, у 1/3 больных диагностируют признаки гипертрофии левого желудочка, которые носят функциональный характер и исчезают после устранения тиреотоксикоза.

Определение в сыворотке крови больных уровня тиреоидных гормонов (ТТГ, трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), ТГ, а также АТ к ТПО и ТГ).

Измерение ТТГ сыворотки имеет самую высокую чувствительность и специфичность из всех анализов крови, используемых при подозрении на гипертиреоз. Точность диагностики улучшается при определении ТТГ и свободного Т4 сыворотки.

При явном гипертиреозе обычно увеличены уровни свТ4 и Т3 сыворотки, а сывороточный ТТГ не определяется.

При более умеренном гипертиреозе или ранних стадиях заболевания сыв.Т4 и св.Т4 могут быть нормальными, только сыв.Т3 может быть увеличен, а сыв.ТТГ будет <0, 01mU/L (или не определяемым) – "Т3-токсикоз".

Наборы для определения св.Т3 менее широко ратифицированы, чем наборы для определения св.Т4. Поэтому в клинической практике предпочтительней измерение общего Т3.

При обнаружении пониженного содержания ТТГ и повышенной концентрации общего Т4 и общего Т3 можно подозревать ДТЗ. Если концентрация хотя бы одного из тиреоидных гормонов повышена, то имеет место манифестный тиреотоксикоз, если содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в пределах референсных значений – субклинический.

Определение титра антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) наиболее информативно для диагностики ДТЗ.

Кроме диагностики этого заболевания, указанные антитела можно применять для определения исхода консервативной терапии ДТЗ (чем выше титр, тем меньше вероятность стойкой ремиссии при консервативной терапии).

В случае отсутствия специализированной лаборатории по определению уровня тиреоидных гормонов можно использовать косвенный метод исследования функции щитовидной железы – рефлексометрию: тест определения времени рефлекса ахиллова сухожилия, характеризующего периферическое действие тиреоидных гормонов, регистрируемое на электрокардиографе.

Сцинтиграфия щитовидной железы с 131I или 99mTc позволяет определить диффузное усиление захвата изотопа железой. Кормящим женщинам (при дифференциальной диагностике ДТЗ и послеродового тиреоидита) исследование проводят с изотопом 99mTc; кормление грудью безопасно для ребенка уже через 12 ч.

Дифференциальная диагностика. Легкую форму ДТЗ следует дифференцировать от нейроциркуляторной дистонии (Таблица 5.5.1.).

О вероятности ДТЗ свидетельствуют наличие заболеваний щитовидной железы у близких родственников, склонность к потере массы тела на фоне повышенного аппетита, постоянная тахикардия, высокое пульсовое давление, низкий уровень холестерина в крови, особенно у пожилых больных, укорочение времени ахиллова рефлекса, повышенный захват и накопление изотопа ЩЖ (более 60% введенной дозы за 24 часа), увеличение размеров щитовидной железы, повышение содержания Т4 и Т3 в крови при нормальном или пониженном уровне ТТГ, наличие в крови антитиреоидных и тиреостимулирующих антител.

ДТЗ средней тяжести следует дифференцировать от гипертиреоидной фазы аутоиммунного тиреоидита. Классические антитиреоидные антитела к ТГ и пероксидазе в обоих случаях присутствуют почти с одинаковой частотой и в одинаковых титрах. Однако ТСИ, которые при ДТЗ определяются в 80–100% случаев, при аутоиммунном тиреоидите встречаются редко.

Изотопное сканнирование ЩЖ дает больше информации, чем УЗИ: для нелеченного ДТЗ характерен равномерный повышенный захват изотопа, для аутоиммунного тиреоидита – чередование зон повышенного и пониженного захвата. Решающее значение имеют данные пункционной биопсии.

При токсической аденоме, протекающей без выраженной потери массы тела и никогда не сопровождающейся экзофтальмом, основными клиническими симптомами являются тахикардия, нарушения ритма и умеренная гипертензия с высоким пульсовым давлением. Это заболевание следует дифференцировать от пороков сердца, ревматических поражений миокарда.

В дифференциальной диагностике лекарственного тиреотоксикоза наиболее сложными являются случаи тироксиномании, когда больной скрывает прием тиреоидных препаратов. Правильный диагноз позволяет поставить наличие высо-

кого уровня тиреоидных гормонов в крови и отсутствие патологических изменений щитовидной железы. Наиболее характерны полное отсутствие поглощения изотопа щитовидной железой, низкое содержание ТТГ в крови и отсутствие эффекта тиреостатиков.

Лечение ДТЗ проводится 3-мя способами: консервативное лечение, радиойодтерапия и хирургическое лечение (Таблица 5.5.2.).

Консервативная терапия заключается в длительном приёме тионамидов (мерказолил, тирозол), которые назначаются в сочетании с β-адреноблокаторами (атенолол 50 мг 2раза/сут или анаприлин 0, 04 г 2–3 раза/сут) под еженедельным, а в дальнейшем ежемесячным контролем уровня лейкоцитов крови. Мерказолил назначают в дозе 40–60 мг (при легком тиротоксикозе – 30 мг). Указанная суточная доза может быть разделена на 3–4 приема (каждые 6–8 ч). Обычно такая доза через 2–4 нед. приводит к уменьшению симптомов тиреотоксикоза, масса тела больных увеличивается. С момента наступления эутиреоидного состояния доза антитиреоидных препаратов постепенно снижается. Прием поддерживающих доз антитиреоидных препаратов продолжается до 1–1,5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиреотоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы антитиреоидных препаратов.

Таблица 5.5.2

Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса

	Тиреостатики	Радиоактивный ^{131}I	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии	40 — 50%[1]	80 — 95%	>95%
Гипотиреоз	15% спустя 15 лет	в зависимости от дозы (10 — 20% в первый год, далее у 5% в год)	варьирует[2], но примерно столько же, сколько после ^{131}I
Побочные эффекты	5% – малые; <1% – тяжелые	<1%	1 – 2%
У беременных	режим титрации дозы	противопоказано	возможно во втором триместре[3]
При большом зобе	Высокий риск рецидива	Необходимо введение большей активности	Быстрый эффект
Офтальмопатия	Не оказывает эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Не оказывает эффекта на течение и, вопреки сложившимся представлениям, нет доказательств того, что способствует ремиссии
У детей	Лечение первого выбора	Лечение третьего выбора	Лечение второго выбора

Комментарии: [1]в правильно отобранной группе больных; [2]в зависимости от объема операции; [3]реальная необходимость возникает крайне редко

До начала терапии антитиреоидными препаратами при тиреотоксикозе рекомендуется проведение полного общего анализа крови, включая лейкоциты с дифференциацией, печеночный профиль, включая билирубин и трансаминазы.

Пациентов следует проинформировать о побочных эффектах антитиреоидных препаратов и необходимости немедленного обращения к врачу, если развиваются зудящие высыпания, желтуха, ахоличный стул или темная моча, лихорадка, или фарингит.

Перед началом терапии и при каждом посещении следует предупредить пациента немедленно прекратить лечение и проинформировать врача при появлении симптомов, указывающих на развитие агранулоцитоза или печеночного поражения.

Метимазол следует применять фактически у каждого пациента, который выбирает лекарственную терапию при ДТЗ, за исключением первого триместра беременности, когда предпочтителен пропилтиоурацил.

Если метимазол выбран как первичная терапия при ДТЗ, лечение следует продолжать в течение 12–18 мес., затем уменьшить дозу или прекратить, если в этот момент уровень ТТГ нормальный.

Определение уровней антител к рецепторам ТТГ рекомендуется перед отменой антитиреоидной терапии, поскольку это помогает в прогнозировании ремиссии у пациентов с нормальными уровнями, можно отменить лечение.

По мере возникновения транзиторного гипотиреоидного состояния (строго индивидуально) β-блокаторы, а затем тиреостатики постепенно отменяются. Лечение проводят под контролем пульса, артериального давления, сроком не более 2-х лет. Частота рецидивов после медикаментозного лечения составляет порядка 40%. Тяжелыми, но редкими (<1% случаев) осложнениями терапии тионамидами могут быть агранулоцитоз, васкулиты, холестатическая желтуха, тромбоцитопения. В 1 – 5% случаев встречаются сыпь, зуд, крапивница, транзиторная гранулоцитопения, артралгии.

Пожилым пациентам с симптоматическим тиреотоксикозом, у которых частота сердечных сокращений в покое превышает 90 уд/мин или сопутствующей сердечно-сосудистой патологией следует назначать терапию бета-адреноблокаторами.

В лечении ДТЗ применяются глюкокортикостероиды, назначаемые традиционно перорально в дозе 30–40 мг/сутки по различным нисходящим схемам: 3-х, 5-ти, 7-дневной.

В последние десятилетия в связи с развитием клинической лимфологии большое значение приобрели лимфатические методы лечения.

При лимфатическом способе введения препаратов усиливается их клинико-иммунологический эффект. Наиболее вероятными механизмами благоприятного влияния преднизолона на функциональную деятельность щитовидной железы у больных ДТЗ можно считать его оптимальную дозу, которая вызывает блокаду реакции антиген-антитело, подавление тиреостимулирующих иммуноглобулинов и выраженность неспецифического воспаления в ткани щитовидной железы, что, в свою очередь, способствует снижению выработки тиреоидных гормонов и нейтрализации их токсического влияния. Последующее введение тактивина, помимо положительного влияния на иммунные показатели, способствует снижению количества тиреоидных гормонов в периферической крови больных ДТЗ. Эти препараты эффективнее других иммуномодуляторов и традиционных средств,

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

применяемых изолированно. Комбинированная лимфатическая терапия преднизолоном и тактивином не только не оказывает неблагоприятного воздействия на морфоструктуру щитовидной железы, но, наоборот, способствует ускорению процессов инволюции морфологических признаков ДТЗ, приближая состояние щитовидной железы к эутиреоидному.

Методика проведения ЛТП. Больному в область передней поверхности шеи строго подкожно вводят 2,5 мг трипсина или его аналога, выполняющего роль лимфостимулятора. Трипсин разводят в 2,5 мл 0, 5% раствора новокаина. Затем через ту же иглу вводят преднизолон по 3-х дневной ступенчатой нисходящей схеме с 30 до 10 мг. Курс лечения 9 дней. Глюкокортикоиды, введенные в подкожную клетчатку, усиливают лимфообразование и лимфоотток и корригируют местную микроциркуляцию.

Объективным контролем эффективности проводимого лечения (помимо клинической картины) является определение уровня Т3, Т4, тиреоидстимулирующих антител в крови, и снижение концентрации этих антител является хорошим прогностическим показателем, позволяющим надеяться на успех консервативного лечения. Такие же данные можно получить при проведении пробы с угнетением трийодтиронином или пробы с тиролиберином. Положительные результаты этих проб показывают, что функция щитовидной железы "ускользает" из-под влияния тиреоидстимулирующих антител (т.е. развивается иммунологическая ремиссия) и нормализуется функция системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Если, несмотря на длительную антитиреоидную терапию (1–1,5 года), уровень тиреоидстимулирующих антител в сыворотке крови не снижается или проба с угнетением Т3 или тиролиберином отрицательная, дальнейшее продолжение консервативной терапии можно считать бесперспективным и рекомендовать в этих случаях хирургическое вмешательство или лечение радиоактивным йодом (по показаниям). Клиническая ремиссия диффузного токсического зоба, которая наступает сравнительно быстро под влиянием лечения антитиреоидными препаратами, должна перейти в иммунологическую ремиссию. Только в этом случае можно говорить о полном излечении диффузного токсического зоба. В противном случае наблюдаются рецидивы заболевания и необходимость использования альтернативных методов лечения.

5.6. ДИФФУЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ У БЕРЕМЕННЫХ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Диффузный токсический зоб – самая распространенная причина тиреотоксикоза у беременных. Типичные проявления – зоб, экзофтальм и претибиальная микседема (локальные слизистые отеки передней поверхности голеней). Данные о частоте диффузного токсического зоба (ДТЗ) у беременных разноречивы: от 0, 05 до 4%.Тиреотоксикоз, как и терапия заболевания, могут осложнить течение и исход беременности. Более того, нормальная беременность сопровождается изменениями в физиологии щитовидной железы, что отражается в изменении тестов функции щитовидной железы. В ранние сроки беременности физиологические изменения могут имитировать биохимический гипертиреоз, который не требует терапии.

Клиническая картина тиреотоксикоза. Легкий и умеренный тиреотоксикоз у беременных диагностировать нелегко, так как тахикардия, повышение систолического АД и пульсового давления встречаются у них и в норме. На тиреотоксикоз указывает потеря веса на фоне хорошего аппетита и постоянная тахикардия, экзофтальм и претибиальная микседема. При легкой форме ДТЗ со второй половины беременности состояние обычно улучшается, а у 28% женщин зоб спонтанно становится эутиреоидным, что можно объяснить усилением во время беременности гормоносвязывающих свойств крови, в результате чего уровень биологически активного свТ4 соответствует показателям физиологической беременности.

У большинства женщин начиная с 28–30й недели беременности развиваются возбудимость, раздражительность, повышение аппетита, явления сердечной недостаточности (тахикардия, аритмия, артериальная гипертония), повышенная утомляемость, мышечная слабость, плохая переносимость тепла. Изменения гемодинамики, характерные для этих сроков беременности, увеличение объема циркулирующей крови, сердечного выброса, тахикардия, вызванная усиленно функционирующей ЩЖ, приводят к нарушению сердечной деятельности. У больных часто возникают выраженная тахикардия (частота сердечных сокращений 120 – 140 уд/мин), учащенное дыхание; у 9% беременных отмечается нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий (ФП) или мерцательная аритмия.

АД не меняется при легкой степени болезни; при среднетяжелом и тяжелом течении систолическое АД увеличивается за счет резкого возрастания ударного и минутного объемов крови. Диастолическое АД уменьшается за счет увеличения емкости микроциркуляторного русла под влиянием избытка тиреоидных гормонов.

У многих женщин выслушивается систолический шум на верхушке сердца, обусловленный увеличенной скоростью кровотока.

Щитовидная железа обычно диффузно увеличена, над ней выслушивается сосудистый шум. Другие симптомы – тремор рук и тела, влажная, теплая кожа, повышенная потливость, нарушение концентрации, внимания, бессонница, общая слабость, онихолиз, глазные симптомы тиреотоксикоза.

Экзофтальм (Рисунок 5.6.1–2) (пучеглазие) выражен у 60% женщин, у большинства из них умеренно. Часто наблюдаются и другие глазные симптомы: Грефе, Мебиуса, Кохера, Штельвага, Дальримпля, Еллинека.



Рис. 5.6.1. Вид ЩЖ у беременной с ДТЗ



Рис. 5.6.2. Эндокринная офтальмопатия у женщины с тиреотоксикозом

Течение беременности на фоне тиреотоксикоза. ДТЗ в 50% случаев приводит к развитию ранних токсикозов, самопроизвольным выкидышам (25, 7%), гестозам, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, преждевременным родам (14, 9%), кровотечениям в ранний и поздний послеродовый период. В условиях тяжелого йоддефицита Республики Узбекистан у 86, 9% беременных с ДТЗ отмечались токсикозы беременных, угроза самопроизвольных выкидышей на ранних сроках гестации (78, 3%), угроза преждевременных родов (34, 8%), гестозы (65, 2%), аномалии родовых сил (69, 6%), самопроизвольные роды (74, 3%), у 26, 1% потребовалось проведение кесарева сечения.

Вероятно, избыточно продуцируемый Т4 отрицательно влияет на процессы имплантации и дальнейшее развитие плодного яйца, что приводит к аборту. Угрожающий выкидыш или преждевременные роды чаще наблюдаются при заболевании средней тяжести. Характерно быстрое течение родового процесса у беременных с ДТЗ. У большинства первородящих продолжительность родов составляет 10 ч. У 40% родильниц выявляется недостаточная лактация. Декомпенсированный тиреотоксикоз может способствовать развитию тиреотоксического криза во время родов. Все эти осложнения наблюдаются при развитии тиреотоксикоза во время беременности чаще, чем в случае наступления беременности у женщин с ранее леченным ДТЗ.

Диагностика гипертиреоза при беременности. Диагноз гипертиреоза при беременности следует устанавливать, используя сывороточные уровни ТТГ, общий Т4 и Т3 с уровнем, установленным в 1,5 раза выше диапазона у небеременных; или свободный Т4 и свободные оценки Т3 с определенными референсными значениями для триместра.

Диагностика гипертиреоза при беременности может быть затруднительной. У подавляющего большинства пациентов болезнь вызвана первичным нарушением функции щитовидной железы, и основной находкой будет подавленный сывороточный ТТГ, с сывороточными уровнями Т4 и/или Т3 выше референсных уровней (явный гипертиреоз), или в пределах нормального диапазона (субклинический гипертиреоз (СГ). Ключевым пунктом является то, что референсные диапазоны тестов функции щитовидной железы различны во время различных стадий беременности, и для некоторых типов наборов изменения могут зависеть от набора. ДТЗ является самой частой причиной гипертиреоза во время беременности; узловая патология щитовидной железы менее распространена. Гипертиреоз, вызванный человеческим хорионическим гонадотропином (ХГЧ), вызывающим пузырный занос или хориокарциному, представляет собой диффузную гиперактивную щитовидную железу, как при ДТЗ, но без глазных симптомов и без сывороточного АТ-рТТГ. У этих пациентов сывороточный ХГЧ выше ожидаемого, а причину можно определить при акушерском исследовании.

Понимание изменений в тестах функции щитовидной железы, связанных с беременностью, важно в постановке диагноза гипертиреоза при беременности. Уровни ТТГ сыворотки могут быть ниже нормального (у небеременных) референсного диапазона в первой половине беременности при нормальном течении, что, по-видимому, является результатом стимуляции нормальной щитовидной железы высокими уровнями сывороточного ХГЧ. Поэтому, низкие сывороточные уровни ТТГ с нормальными уровнями свободного Т4 в ранние сроки беременности не указывают на патологическую функцию щитовидной железы. Во второй

половине беременности можно использовать более низкий предел ТТГ небеременной популяции.

Уровни Т4 и Т3, определенные в диализате равновесия или ультрафильтрате сыворотки, могут быть немного выше (5–10%) уровней вне беременности около 10 недели беременности, соответствуя периоду высокого сывороточного ХГЧ и низкого сывороточного ТТГ. С этого нормального или несколько высокого уровня наблюдается постепенное снижение во время беременности и в поздние сроки третьего триместра на 10–30 % ниже уровней вне беременности.

Сывороточные уровни общего Т4 и Т3 увеличиваются в ранние сроки беременности. С поздних сроков первого триместра они остаются стабильными, с референсными диапазонами, близкими к 1,5 диапазонам вне беременности в течение второго и третьего триместров. Уровни общего Т4 и Т3 можно комбинировать с тестом поглощения Т3 или определением ТСГ, чтобы скорригировать в соответствие с уровнем ТСГ при беременности. Такой «свободный индекс Т4» или «ТСГ скорригированный Т4» уровень может быть полезным при диагностировании гипертиреоза при беременности. Однако, триместр-специфичные нормальные референсные диапазоны следует определить для каждого индивидуального теста и используемого набора.

Надежность автоматизированных аналоговых наборов свободного Т4 и Т3 подвергалась сомнению более 25 лет, но в настоящее время эти оценки широко используются; во многих клиниках они являются стандартными определениями при беременности. Поскольку беременность может разными путями влиять на результаты этих наборов от различных производителей, метод-специфичные референсные диапазоны следует определить изготовителем для каждого триместра беременности.

Лечение тиреотоксикоза во время беременности. Транзиторную ХГЧ-опосредованную супрессию тиреотропина в ранние сроки беременности не следует лечить антитиреоидными препаратами.

Как только диагноз гипертиреоза поставлен беременной женщине, внимание должно быть сосредоточено на определении этиологии нарушения и необходимости лечения. Клиническими признаками, которые могут указывать на наличие серьезного гипертиреоза, являются невозможность прибавить в весе, непереносимость тепла, чрезмерное потоотделение, тахикардия, кроме признаков, связанных с беременностью.

Двумя основными типами биохимического гипертиреоза, которые встречаются во время беременности, являются гестационный гипертиреоз (например, ХГЧ-опосредованная транзиторная супрессия ТТГ) и ДТЗ. Гестационный гипертиреоз обычно является бессимптомным умеренным биохимическим гипертиреозом, который может наблюдаться в первом триместре нормальной беременности. Это, по-видимому, вызвано высоким сывороточным ХГЧ в ранние сроки беременности и не связано с неблагоприятными исходами беременности. У беременных женщин с гестационным гипертиреозом, сопровождающимся рвотой, особенно неукротимой, могут развиться более глубокие расстройства функции щитовидной железы, с биохимически явным гипертиреозом и клиническими симптомами и признаками гипертиреоза. Осложненные случаи гестационного гипертиреоза следует направлять в медицинские центры с определенным опытом в лечении таких пациентов.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Данных относительно полезности лечения гестационного гипертиреоза антитиреоидными препаратами (АТП) не имеется. Таким пациентам рекомендуются физикальное обследование и повторные тесты функции щитовидной железы с промежутками в 3–4 недели. Если дифференциальный диагноз типа гипертиреоза вызывает сомнения (то есть имеется подозрение на ДТЗ), или в случае явной симптоматической болезни, можно рассмотреть пробную терапию АТП, особенно если очевиден серьезный клинический гипертиреоз.

Терапию антитиреоидными препаратами следует назначить при гипертиреозе ДТЗ, который требует лечения во время беременности. Если в первом триместре назначена терапия АТП, следует назначить пропилтиоурацил. Метимазол следует назначать, если терапию начинают после первого триместра.

Нелеченый или недостаточно леченый гипертиреоз может серьезно осложнить беременность, и пациенты с этим нарушением должны лечиться в центрах с определенным опытом в этой области. ДТЗ, как причина гипертиреоза при беременности, может быть диагностирован при наличии типичных клинических находок, включая наличие орбитопатиии Грейвса (ОГ) и/или серологического АТ-рТТГ у пациента с гипертиреозом. Приблизительно 5% пациентов с вновь диагностированным гипертиреозом Грейвса демонстрируют отрицательные оценки TRAb, особенно при умеренной тяжести болезни.

Женщина с ДТЗ перед беременностью, получавшая АТП, у которой развилась ремиссия и эутиреоз без препарата, имеет низкий риск рецидива гипертиреоза во время беременности. Однако, риск рецидива (так же как риск послеродового тиреоидита) во время послеродового периода относительно высок. Антитиреоидные препараты имеют почти такой же эффект на функцию щитовидной железы у беременных, как и небеременных женщин. Как АТП, так и TRAb проникают через плаценту и могут повредить щитовидную железу эмбриона. С другой стороны, Т4 и Т3 проникают через плаценту только в ограниченных количествах.

При беременности обычно предпочитается пропилтиоурацил (ПТУ), из-за обеспокоенности по поводу редкой, но хорошо задокументированной тератогенности, связанной с ММИ, а именно, аплазии кожи, атрезией ануса или желудочной атрезией. Однако, недавние сообщения о редкой, но потенциально фатальной гепатотоксичности ПТУ, привели к пересмотрению роли ПТУ в контроле гипертиреоза при беременности. Американское Управление по Контролю за Пищевыми и Лекарственными Продуктами недавно рекомендовало, чтобы ПТУ назначали пациентам в первом триместре беременности, или у которых имеется аллергия или непереносимость ММИ.

ММИ и ПТУ проникают в грудное молоко в небольших концентрациях и исследования вскормленных грудью детей от матерей, получавших АТП, продемонстрировали нормальную функцию щитовидной железы и последующее интеллектуальное развитие. Однако, из-за наличия потенциала печеночного некроза у матери или ребенка от приема ПТУ матерью, ММИ является предпочтительным АТП у кормящих матерей.

Рекомендуется пациентам, принимающим метимазол, решившим забеременеть, провести тест на беременность при самом раннем подозрении беременности и поменять ММИ на ПТУ в первом триместре и поменять обратно метимазол в начале второго триместра. Идентично, мы рекомендуем пациентам, принимавшим ПТУ в течение первого триместра, поменять препарат на метимазол в начале второго триместра.

Беспокойство вызывает то, что замена препарата в одну или другую сторону, между ММИ и ПТУ, может привести к слабому контролю функции щитовидной железы из-за различий в фармакокинетике и эквивалентности дозы между этими двумя препаратами. Эта ситуация осложняется изменяющимися уровнями TRAb при беременности. В общем, рекомендуемое отношение потенциала ММИ к ПТУ по крайней мере 20–30:1, изменяясь от одного лекарственного средства к другому, хотя нет никаких исследований, которые исследовали это отношение потенции непосредственно. Например, 300 мг ПТУ были бы грубо эквивалентны 10–15 мг ММИ. Альтернативно, вместо того, чтобы переключиться на ММИ в конце первого триместра, пациент может остаться на ПТУ в течение второго и третьего триместров, и оценивать печеночные ферменты каждые 4 недели, в то же время оценивая функцию щитовидной железы. Однако, нет никаких проспективных данных, которые показывают, что этот тип контроля эффективен в предотвращении молниеносной ПТУ-зависимой гепатотоксичности.

ДТЗ во время беременности следует лечить самой низкой дозой АТП, при уровнях гормонов щитовидной железы матери немного выше нормального диапазона для общего Т4 и Т3 при беременности и подавленным ТТГ. Уровни свободного Т4 следует соблюдать на верхней границе или немного выше нормы референсного диапазона небеременных. Функцию щитовидной железы следует оценивать ежемесячно, а дозу антитиреоидного препарата подбирать по необходимости.

Даже если у матери наблюдается эутиреоз во время терапии АТП, есть риск индуцирования гипотиреоза у эмбриона в течение второго и третьего триместров, когда щитовидная железа эмбриона начинает функционировать. Таким образом, дозу АТП следует сохранять низкой насколько это возможно. Терапию «блокируй-замещай», включающую АТП плюс левотироксин не следует применять во время беременности. Если женщина, получающая такую терапию, становится беременной, терапию следует изменить только на АТП.

Свободный Т4 является параметром, который ближе коррелировал с хорошим эмбриональным исходом. ТТГ сыворотки может все еще быть подавлен у этих пациентов, и его не следует использовать, как единственный критерий при лечении, хотя нормализация материнского ТТГ во время терапии может указывать на необходимость уменьшить дозу АТП.

Если при терапии гипертиреоза во время беременности необходимо хирургическое лечение, оперативное вмешательство, по возможности, следует выполнить в течение второго триместра.

Беременность является относительным противопоказанием к тиреоидэтомии и ее следует проводить в обстоятельствах, когда агрессивное консервативное вмешательство не устранило потребность в радикальном контроле гипертиреоза, а АТП невозможно применять. Тиреоидэктомию лучше всего избегать в первом и третьем триместрах беременности из-за тератогенных эффектов анестезирующих средств, и повышения риска выкидыша в первом триместре и увеличения риска преждевременных родов в третьем. Оптимально, тиреоидэктомию следует выполнять в поздние сроки второго триместра. Хотя это является самым безопасным временем, риск все-таки существует (4, 5%–5, 5% риска преждевременных родов). Следует проконсультироваться с акушером относительно рисков

перед оперативным вмешательством. Тиреоидэктомия излечивает состояние гипертиреоза с последующим постепенным снижением TRAb в кровообращении. До развития ремиссии у матери, TRAb, вырабатываемый матерью, может стимулировать щитовидную железу плода или новорожденного и вызвать гипертиреоз. В условиях, когда у матери все еще наблюдаются высокие уровни TRAb после тиреоидэктомии, следует установить тщательный мониторинг сердечно-сосудистых и скелетных изменений плода (ультразвук эмбриона).

Данных относительно применения насыщенного раствора йодида калия или йода для подготовки беременных к тиреоидэктомии не имеется. Риском терапии йодидом для плода является торможение органификации йода, эффект Wolff-Chaikoff. Эмбриональная щитовидная железа особенно восприимчива к подавляющим эффектам излишнего йода в конце беременности, и эмбриональный зоб может встречаться при хронической терапии. Однако, очевидных данных о вреде кратковременной подготовки матери йодом перед операцией для уменьшения кровотока щитовидной железы и контроля гипертиреоза не существует.

Дооперационная подготовка к тиреоидэктомии в течение второго триместра беременности включает назначение йода в течение 10–14 дней, наряду с АТП и бета-блокаторами для контроля гипертиреоза.

Роль определения уровней АТ-рТТГ при беременности. Уровни АТ-рТТГ следует определять, если этиология гипертиреоза при беременности сомнительна.

Двумя лучшими индикаторами активности ДТЗ во время беременности являются функция щитовидной железы у нелеченого пациента и оценка уровней АТ-рТТГ в сыворотке. Определение АТ-рТТГ имеет значение при диагностике ДТЗ у беременных женщин с вновь диагностированным гипертиреозом, у которых нет клинических симптомов, специфичных для ДТЗ, имея в виду, что диагностическая чувствительность хороших наборов составляет приблизительно 95%, а специфичность составляет 99%.

У пациентов, которые получали радиоактивный йод или перенесли тиреоидэктомию по поводу ДТЗ до беременности, следует оценить уровни АТ-рТТГ при помощи чувствительных наборов первоначально на 22–26 неделе беременности, или в течение первого триместра и, если уровни повышены, снова на 22–26 неделе беременности.

Определение уровня АТ-рТТГ может обнаружить персистирующий аутоиммунный процесс рецепторов ТТГ у беременной женщины, ранее пренесшей абляционную терапию (радиоактивный йод или тиреоидэктомию) при ДТЗ у лиц в состоянии эутиреоза, или получающих заметительную терапию гормонами щитовидной железы. Если у матери все еще вырабатываются АТ-рТТГ то они проникают через плаценту и могут нарушить функцию щитовидной железы эмбриона во второй половине беременности. По причине медленного клиренса материнского иммуноглобулина G (IgG) в кровотоке новорожденного, дисфункция щитовидной железы ребенка может длиться в течение нескольких месяцев после рождения. Если уровень высокий, следует инициировать программу мониторинга дисфункции щитовидной железы эмбриона и новорожденного. Тогда как измерение уровней АТ-рТТГ только на 22–26 неделе более эффективно относительно ценовой эффективности, преимущество первоначального определения в течение первого триместра состоит в том, что это дает больше времени для организации консультации специалиста и, если уровни особенно высокие, тогда может потребоваться

вмешательство перед третьим триместром. Определение АТ-рТТГ не нужно у беременной пациентки в состоянии эутиреоза, прежде имевшей ДТЗ, если ее щитовидная железа интактная (то есть, не оперированная и не получавшая радиоактивный йод), и беременная женщина в настоящее время не получает АТП.

У пациентов, у которых диагностирован ДТЗ во время беременности, следует определять уровни TRAb при диагнозе, используя чувствительные наборы и, если уровень повышен, снова на 22–26 неделе беременности.

Уровни TRAb, определенные на 22–26 неделе беременности, следует использовать, чтобы принять решение относительно неонатального мониторинга.

Определение TRAb (ИТСИ или ТТИ) имеет значение при оценке активности болезни у женщин, получавших АТП при ДТЗ во время беременности. У многих пациентов ДТЗ постепенно стихает во время беременности. Исчезновение TRAb является возможным показанием отмены терапии АТП, и ее продолжение может повысить риск развития гипотиреоза у плода. Оценку TRAb можно использовать в течение третьего триместра для оценки риска отсроченного гипертиреоза новорожденного, когда мать продолжает нуждаться в ММИ, чтобы контролировать гипертиреоз до родов. После родов ММИ, попавший в плод через плацентарный барьер, быстро метаболизируется новорожденным, тогда как материнский TRAb исчезает медленней, с периодом полураспада приблизительно 3 недели. Таким образом, высокий уровень TRAb у матери в поздние сроки беременности является индикатором необходимости мониторинга возникновения гипертиреоза новорожденного, начинающегося спустя несколько дней после рождения.

Чувствительные наборы ИТСИ или ТТИ следует использовать для определения TRAb во время беременности.

Резюме оценки TRAb и ведения гипертиреоза, вызванного ДТЗ во время беременности представлено в Таблице 5.6.1.

У женщин с тиреотоксикозом после родов следует выполнить соответствующие диагностические исследования, чтобы дифференцировать послеродовой тиреоидит от послеродового ДТЗ.

Послеродовая дисфункция щитовидной железы встречается у 10% беременных в Соединенных Штатах. Послеродовой тиреоидит является аутоиммунным нарушением, проявляющимся у предрасположенных женщин, так как иммунный контроль восстанавливается после беременности. Классическая трехфазная модель выглядит следующим образом: тиреотоксикоз через 1–6 месяцев после родов, с последующим гипотиреозом и возвращением к эутиреозу через 9–12 месяцев после родов. Однако, эта последовательность наблюдается не у каждого пациента. Среди 371 случаев в 13 исследованиях 25% пациентов имели трехфазную модель, у 43% наблюдался гипотиреоз без предшествующего тиреотоксикоза, и у 32% наблюдался тиреотоксикоз без последующего гипотиреоза. В проспективном исследовании беременных женщин с положительными антителами к тиреопероксидазе (ТПО) в первом триместре, вероятность развития послеродового тиреоидита в 27 раз выше, чем у женщин с отрицательными оценками. В этом исследовании курение табака и искусственное вскармливание (возможно из-за более высокой экспозиции материнской щитовидной железы к йоду, который не экскретируется в грудное молоко) также увеличивали риск развития тиреоидита.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 5.6.1

Резюме Рекомендаций Относительно Ведения ДТЗ при Беременности

Время диагностирования	Специфические обстоятельства	Рекомендации
ДТЗ диагностирован во время беременности	Диагностирован в первом триместре	Начать пропилтиоурацил Определить TRAb при диагнозе, если повышены, повторить на 22-26 неделе гестации[1]. Если необходима тиреоидэктомия, оптимально провести её во
	Диагностирован после первого триместра	Начать метимазол[2] Определить TRAb при диагнозе, если повышены, повторить на 22-26 неделе гестации[1] Если необходима тиреоидэктомия, оптимально провести её во втором триместре
ДТЗ диагностирован и проведена терапия до беременности	В настоящее время принимает метимазол	Сменить на пропилтиоурацил как только подтверждена беременность при раннем тестировании Определить TRAb на 22-26 неделе гестации, либо во время первого триместра, если повышены, повторить на 22-26 неделе гестации[1]
	При ремиссии после отмены антитиреоидного препарата	В определении TRAb нет необходимости
	Предшествующая терапия радиоактивным йодом или оперативное вмешательство	Определить TRAb на 22-26 неделе гестации, либо во время первого триместра, если повышены, повторить на 22-26 неделе гестации1

[1] Если у TRAb-положительной женщины уровни TRAb становятся отрицательными, это может указывать на необходимость снижения дозы или отмены антитиреоидного препарата с целью избежания гипотиреоза у плода. Если у матери, получающей антитиреоидные препараты уровни TRAb повышены, это может указывать на риск позднего неонатального гипертиреоза. Если мать перенесла один из видов тиреоидной абляции (радиоактивный йод или операция) по поводу ДТЗ и уровни TRAb высокие, следует тщательно оценить плод на предмет гипертиреоза во второй половине беременности и запланировать или начать соответствующую терапию антитиреоидными препаратами

[2] Избежать гипотиреоза плода, особенно во второй половине беременности

Послеродовый тиреоидит следует дифференцировать с ДТЗ для назначения соответствующей терапии. Зоб является более явным при ДТЗ, и тиреоидный шум и ОГ, указывают также на ДТЗ. Уровни TRAb могут определяться у больных с послеродовым тиреоидитом, но более высокие титры указывают на ДТЗ. Если необходимо in vivo тестирование для дифференциации, следует использовать I123 или технеций, а не I131 у кормящих женщин, так как более короткий период полураспада этих агентов позволит грудному молоку очиститься в течение не-

скольких дней и возобновить вскармливание, тогда как кормление грудью не следует возобновлять, если при лечении ДТЗ применялся I131. Соотношение общего Т3 к Т4 (нг/дл:мкг/дл) имеет тенденцию быть выше (>20) у больных с ДТЗ, чем у больных с послеродовым тиреоидитом.

Влияние ДТЗ матери на здоровье новорожденного. Декомпенсация тиреотоксикоза во время беременности приводит к таким осложнениям, как невынашивание, фетоплацентарная недостаточность (ФПН), раннее развитие гестоза. Повышается риск антенатальной гибели плода, хромосомных аномалий, пороков развития головного мозга, сердечно-сосудистой системы, половых органов, чаще отмечается задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР), рождение ребенка с дефицитом массы тела и неонатальным тиреотоксикозом. Не подлежит сомнению, что адекватное лечение больных с тиреотоксикозом, начиная с ранних этапов гестации, является решающим условием для улучшения исхода беременности.

Антитела матери, проходящие через плаценту и стимулирующие рецепторы ТТГ плода, вызывают в 1–3% случаях транзиторный тиреотоксикоз плода.

Наиболее частым осложнением у плода и новорожденного, связанным с нелеченным и неконтролируемым гипертиреозом у матери в условиях тяжелого йоддефицита РУз, является хроническая внутриутробная гипоксия плода (56, 5%); 13% новорожденных родились незрелыми. Состояние 43, 5% новорожденных от матерей с ДТЗ по шкале Апгар оценивалось как средней тяжести (по шкале Апгар 6–7 баллов), у 8, 7% – тяжелое с оценкой по шкале Апгар 2–5 баллов.

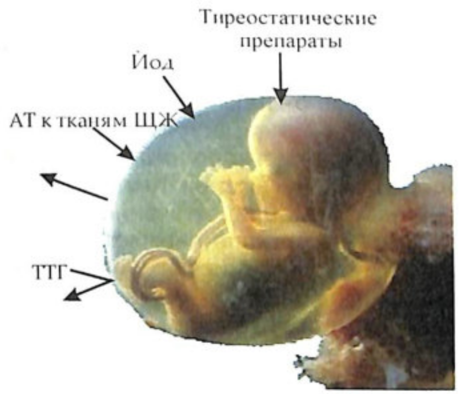


Рис. 5.6.3. Проницаемость фетоплацентарного барьера у беременных с ДТЗ.



Рис.5.6.4. Врожденный тиреотоксикоз у ребенка от матери с ДТЗ

Средняя масса новорожденных составила 3009±82 г, недоношенными родились 26, 1%, с внутриутробной гипотрофией 39, 1%, из них у 13% отмечалась гипотрофия 2 степени. Средний рост составил 49,5±1,2 см, при этом у 13% отмечалась внутриутробная задержка развития плода со средним ростом 44±0,7 см.

Желтуха новорожденных отмечалась у 48% детей и в среднем составила 4 дня, однако у 13% длительность ее составила более 12 дней. Гипоксическо-ишемическая энцефалопатия I-II степени отмечалась у 30, 4% новорожденных.

Анализ уровня психомоторного развития новорожденных, оцениваемый по шкале, разработанной Журбой Л.Т. и Мастюковой Е.М., показал, что среднее значение составляет 22 балла, что свидетельствует о задержке развития. Из них 52% новорожденных имели существенную задержку психомоторного развития, а 48% относились к безусловной группе риска.

Врожденные аномалии развития в виде расщелины верхней губы и неба III степени встречалась у 1 новорожденного, врожденный вывих бедра – у 3 новорожденных, дисплазия тазобедренных суставов – у 3 новорожденных, ранняя анемия новорожденных – у 2, врожденный порок сердца – у 1.

При радиоиммунном исследовании тиреоидного статуса новорожденных у 43, 5% новорожденных был выявлен транзиторный гипертиреоз, проявляющийся низким уровнем ТТГ (0, 1–0,7 мМЕ/л) и высокими Т3 (3, 0–3, 4 нмоль/л) и Т4 (172–205 нмоль/л). В среднем уровень ТТГ составил 0, 8±0, 02 мМЕ/л, уровень Т3 2,9±0, 04 нмоль/л, уровень Т4 180±6, 9 нмоль/л. Гипертиреоз был временного характера и, возможно, обусловлен трансплацентарным переносом активных материнских антител, стимулирующих рецепторы ТТГ.

Транзиторный неонатальный гипотиреоз отмечался в 8, 7% случаев, средний уровень ТТГ составил 5, 9±0, 13 мМЕ/л, Т3 1,2±0, 07 нмоль/л, Т4 60±4, 1 нмоль/л. Рождение детей с врожденным гипотиреозом не наблюдалось.

Чаще тиреотоксикоз новорожденных проходит без лечения через 3–12 месяцев (когда из крови ребенка исчезают материнские антитела), требуется только наблюдение или кратковременное лечение пропранололом. Антитиреоидные средства не применяют из-за риска гипотиреоза. Тяжелый врожденный тиреотоксикоз угрожает жизни ребенка, поэтому лечение начинают незамедлительно и проводят его активно. Медикаментозное лечение включает:

А. Тионамиды внутрь: пропилтиоурацил в дозе 5–10 мг/кг/сут либо тиамазол в дозе 0, 5–1 мг/кг/сут; дробно, в 3 приема.

Б. Йодсодержащие средства назначают в виде растворов. Например, раствор Люголя (5% йода, 10% йодида калия; содержит 126 мг йода в 1 мл) по 1 капле каждые 8 ч.

В. Пропранолол внутрь в дозе 2 мг/кг/сут эффективно снижает тонус симпатической нервной системы. Если через 2–4 сут состояние не улучшается, дозу можно увеличить в 1,5–2 раза.

Г. Вспомогательная терапия. При сердечной недостаточности показана дигитализация. При тяжелом тиреотоксикозе для быстрого подавления секреции тиреоидных гормонов можно назначить глюкокортикоиды. При обструкции дыхательных путей, вызванной большим зобом, голову ребенка запрокидывают, под шею подкладывают подушку; в более тяжелых случаях прибегают к интубации трахеи.

Редкое позднее осложнение врожденного тиреотоксикоза – вторичный гипотиреоз, обусловленный действием избытка тиреоидных гормонов на аденогипофиз в критический период развития ЦНС.

Проведенные нами исследования показали, что ДТЗ беременной приводит к развитию транзиторного тиреотоксикоза новорожденных в 43, 5% случаях, транзиторного гипотиреоза в 8, 7% случаев, оказывает выраженное отрицательное влияние на течение и исход гестации, беременные составляют группу высокого риска по развитию осложнений, а новорожденные – по развитию тиреоидной патологии, поражения ЦНС и других заболеваний.

Опасность применения антитиреоидных препаратов для матери и плода. В целом, антитиреоидные препараты достаточно безопасны. Карбимазол, тиамазол и пропилтиоурацил вызывают сходные побочные эффекты.

Вопрос о способности антитиреоидных препаратов вызывать врожденные уродства у плода остается не до конца решенным, хотя существующие данные не позволяют предположить наличие у них тератогенных свойств. В исследовании, включавшем 643 новорожденных, риск врожденных аномалий у детей, матери которых получали во время беременности тиамазол и находились в эутиреоидном состоянии, составил 1%, у детей матерей с нелеченным гипертиреозом – 6%. Еще в одном исследовании врожденные аномалии наблюдались соответственно у 3% и 2,7% детей, матери которых получали пропилтиоурацил или тиамазол. Эти цифры аналогичны данным о частоте спонтанных врожденных уродств у населения в целом (2–5%). В популяционном исследовании типа случай-контроль пороки развития наблюдались с одинаковой частотой у детей, матери которых получали лекарственную терапию, и нелеченных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

При применении тиамазола и метимазола описано нарушение волосяного покрова (aplasia cutis) у новорожденных, однако причинно-следственная связь этого явления с приемом указанных препаратов не установлена.

Антитиреоидная терапия во время беременности может приводить к развитию гипотиреоза и зоба у плода. Транзиторный гипотиреоз наблюдался даже при применении очень низких доз пропилтиоурацила – 100 мг и 200 мг в сутки. Выраженный транзиторный гипотиреоз отмечается на фоне антитиреоидной терапии примерно у 1% новорожденных, в некоторых случаях наблюдается небольшой зоб. Зоб сопряжен с гипотиреозом, однако не зависит от дозы принимаемого матерью препарата.

Высказывалось предположение, что антитиреоидные препараты могут оказывать неблагоприятный эффект на последующее развитие ребенка, так как гормоны щитовидной железы необходимы для формирования головного мозга. Однако наблюдение в течение 10, 5 лет за детьми, матери которых принимали во время беременности пропилтиоурацил, не выявило задержки их умственного и физического развития. Аналогичные результаты получены и при длительном наблюдении за детьми, матери которых получали карбимазол. Отсутствие влияния антитиреоидныъх средств на соматическое и интеллектуальное развитие детей, рожденных женщинами, получавшими во время беременности медикаментозное лечение гипертиреоза, не было отмечено при длительном наблюдении и другими исследователями.

Опасность применения препаратов других групп. Для лечения гипертиреоза у небеременных используют также β-адреноблокаторы (пропранолол) и йодиды, однако во время беременности их назначение следует, по возможности, избегать. При лечении беременных пропранололом зарегистрированы: замедление внутриутробного роста; уменьшение размеров плаценты; гипогликемия; гипокальциемия; брадикардия плода; угнетение дыхания новорожденного и низкое количество баллов по шкале Апгар. Эти нарушения обычно наблюдались в случае применения препарата на поздних стадиях беременности. Поднимался вопрос о тератогенном действии пропранолола (трахео-эзофагеальный свищ типа

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

А), однако при последующих исследованиях и наблюдениях не было показано повышения частоты врожденных аномалий при его применении беременными.

Пропранолол рекомендуют использовать короткими курсами только для контроля тахикардии или тиреотоксического криза, хотя в реальной медицинской практике многие врачи применяют его в малых дозах в комбинации с антитиреоидными средствами, не наблюдая выраженных нежелательных явлений.

Йодиды проникают через плаценту и могут приводить к развитию гипотиреоза и зоба у плода и новорожденного. Зоб, вызванный йодидами, отличается от зоба, обусловленного антитиреоидными препаратами, большими размерами и плотностью. Сам йод, по-видимому, не приводит к развитию гипертиреоза. Это было показано в исследовании с участием 35 женщин с базедовой болезнью, которым низкие дозы йода (6–40 мг/сут) назначали, начиная с 11 по 37 неделю беременности. У 2 из 35 новорожденных уровень свТ4 был выше нормы, у остальных – в ее пределах. Слегка повышенный уровень свТ4 в период родов наблюдался у 13 матерей. Применения йода во время беременности, в целом, рекомендуется избегать, однако короткие курсы во II триместре или его использование для лечения тиреотоксического криза представляются достаточно безопасными.

5.7. ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДТЗ

У детей с ДТЗ при лечении следует применять метимазол, терапию I131, или тиреоидэктомию. Терапию 131I не следует применять у очень маленьких детей (<5 лет). Терапия I131 у больных 5–10 лет приемлема, если расчетная активность применяемого I131 составляет <10 mCi. Терапия 131I у больных старше 10 лет приемлема, если активность >150 μCi/г ткани щитовидной железы. Тиреоидэктомию следует рекомендовать в случае, когда требуется радикальная терапия, ребенок слишком молод для 131I, и операция может быть выполнена хирургом, оперирующим железы большого объема.

Лечение педиатрических пациентов с ДТЗ значительно варьирует среди учреждений и практиков. Важно признать, что длительная ремиссия после терапии АТП развивается только у небольшого числа педиатрических пациентов с ДТЗ, включая детей, принимающих АТП в течение многих лет. При выборе начального метода лечения следует иметь в виду возраст пациента, клинический статус, и вероятность развития ремиссии.

Поскольку у некоторых детей развивается ремиссия, терапию ММИ в течение 1–2 лет все еще считают методом лечения первой линии для большинства детей. Однако, большинству педиатрических пациентов с ДТЗ со временем потребуется радиоактивный йод или оперативное вмешательство. При использовании АТП у детей, следует назначать только ММИ, за исключением редких случаев. Если клинические характеристики указывают на низкий шанс развития ремиссии при начальной оценке, первоначально можно рассмотреть ММИ, I131 или хирургическое лечение. Если ремиссия не развилась после курса терапии АТП, следует рассмотреть I131 или хирургический метод.

Альтернативно, можно продолжить терапию ММИ, пока ребенок не достигнет достаточного возраста для хирургического лечения или радиоактивного йода.

При соответственном назначении, радиоактивный йод является эффективным методом лечения ДТЗ в детской популяции. 131I широко используется у

детей, но все еще рассматривается спорным методом некоторыми практиками, обеспокоенными, в основном, риском развития рака. Хотя клинические данные, касающиеся использования радиоактивного йода у детей с ДТЗ с последующим развитием рака щитовидной железы, скудные, известно, что риск развития рака щитовидной железы после внешнего облучения является самым высоким у детей <5 лет, и снижается с возрастом. Активность радиоактивного йода, используемого в современной терапии, как известно, не связана с увеличением риска развития новообразований щитовидной железы у детей.

Тиреоидэктомия является эффективным методом лечения ДТЗ, но связана с более высокой частотой осложнений у детей, чем у взрослых. Тиреоидэктомию следует производить у маленьких детей, которым противопоказана терапия радиоактивным йодом, при условии, что операцию должен выполнять хирург, оперирующий железы большого объема, предпочтительно с опытом проведения тиреоидэктомий у детей.

Технические замечания: могут сложиться обстоятельства, при которых терапия 131I показана маленьким детям, когда у ребенка развилась реакция на АТП, соответствующая хирургическая помощь недоступна, или пациент не подходит для хирургического метода лечения.

Если антитиреоидные препараты выбраны как метод терапии ДТЗ у детей, как ее следует проводить?

Инициирование антитиреоидной лекарственной терапии при ДТЗ у детей

Метимазол следует назначать практически всем детям, которым проводится терапия антитиреоидными препаратами.

Технические замечания: ММИ выпускается в виде таблеток 5 или 10 мг и может назначаться один раз в день, даже у больных с тяжелым гипертиреозом. Хотя многие практики назначают ММИ в раздельных дозах, данные по взрослым не поддерживают потребность в этом. Комплаентность с ежедневной однократной дозой ММИ превосходит многократные суточные дозы ПТУ (83% против 53%). Доза ММИ, обычно, составляет 0, 2–0, 5 мг/кг ежедневно, с диапазоном от 0, 1 до 1,0 мг/кг ежедневно. Один из подходов заключается в назначении целой таблетки, четверти или половины таблетки: младенцы – 1,25 мг/день; 1–5 лет – 2,5–5, 0 мг/день; 5–10 лет – 5–10 мг/день; и 10–18 лет – 10–20 мг/день. При тяжелом клиническом или биохимическом гипертиреозе можно назначать дозы, которые на 50–100% выше указанных.

При нормализации гормональных уровней щитовидной железы дозы ММИ можно уменьшить на 50% или более для поддержания эутиреоидного состояния. Альтернативно, некоторые врачи не уменьшают дозу ММИ, а добавляют левотироксин, чтобы достичь эутиреоза, так называемая практика «блокируй и замещай». Однако, мета-анализ указывает на высокую распространенность побочных случаев при использовании режима «блокируй и замещай», чем титрование дозы, и могут развиваться дозозависимые осложнения, связанные с ММИ, мы рекомендуем избегать применения данной практики.

Педиатрических пациентов и их опекунов следует проинформировать о побочных эффектах антитиреоидных препаратов и необходимости немедленного прерывания лечения и информирования врача, если у них развиваются зудящие высыпания, желтуха, ахоличный стул, темная моча, артралгии, боль в животе, тошнота, усталость, лихорадка или фарингит.

До начала антитиреоидной лекарственной терапии мы рекомендуем, чтобы у педиатрических пациентов базально оценивали общий анализ крови, включая количество лейкоцитов с расшифровкой, печеночный профиль, включая билирубин, трансаминазы и щелочную фосфатазу.

ПТУ ассоциируется с недопустимым риском гепатотоксичности у детей, с риском печеночной недостаточности у 1 из 2000–4000 детей, получающих препарат. ПТУ может стать причиной молниеносного печеночного некроза, который может быть фатальным; некоторым пациентам, получавшим ПТУ, была необходима трансплантация печени. Именно по этой причине FDA издал предупреждение относительно назначения ПТУ, отмечая, что 32 (22 взрослых и 10 педиатрических) случаев серьезного поражения печени были связаны с применением ПТУ.

Поскольку ПТУ-индуцированное повреждение печени имеет быстрое начало и быстро прогрессирует, биохимический контроль тестов функции печени и уровней трансаминаз не имеет ценности при контроле риска гепатотоксичности у пациентов, принимающих ПТУ. Однако, когда срочная операция или терапия 131I недоступны, и терапия АТП необходима пациентам, у которых развилась незначительная токсичная реакция на ММИ, можно рассмотреть краткий курс ПТУ. Если запланирована операция и невозможно назначить ММИ, если у пациента тиреотоксикоз легкой степени (причиной гипертиреоза является ДТЗ), гипертиреоз можно компенсировать бета-адреноблокаторами и НРЙК (50 мг йодида в капле) 3–7 капель (0, 15–0, 35 мл) перорально, три раза в день в течение 10 дней перед операцией.

Альтернативно, если операцию невозможно выполнить в течение нескольких недель, можно назначить короткий курс ПТУ с тщательным мониторингом.

Технические замечания: информацию пациенту относительно побочных эффектов АТП рекомендуется предоставлять в письменной форме.

Контроль симптомов гипертиреоза у детей. Бета-адреноблокаторы рекомендуется детям с симптомами гипертиреоза, особенно тем, у которых частота сердечных сокращений выше 100 ударов в минуту.

Детям, у которых подозревается или подтвержден диагноз гипертиреоза Грейвса, у которых имеются серьёзные симптомы, включая тахикардию, мышечную слабость, тремор или нейропсихологические изменения, лечение атенололом, пропранололом или метопрололом приводит к уменьшению частоты сердечных сокращений и симптомов ДТЗ. У больных с реактивной болезнью дыхательных путей, можно использовать кардиоселективные бета-блокаторы, контролируя обострения астмы.

Мониторинг детей, получающих метимазол. После начала терапии ММИ тесты функции щитовидной железы (свободный Т4, общий Т3, ТТГ) сначала оцениваются ежемесячно, а затем каждые 2–4 месяца. В зависимости от тяжести гипертиреоза может потребоваться несколько месяцев для снижения повышенных уровней гормонов щитовидной железы до нормального диапазона при применении АТП.

Антитиреоидный препарат следует немедленно отменить и оценить количество лейкоцитов у детей, у которых развивается лихорадка, артралгии, язвы ротовой полости, фарингит или недомогание.

Хотя ММИ обладает лучшим профилем безопасности, чем ПТУ, применение ММИ ассоциируется с незначительными побочными событиями, которые могут

наблюдаться у 20% детей. Побочные эффекты, связанные с использованием ММИ, включают аллергические реакции, высыпания, миалгии и артралгии, так же как гипотиреоз при передозировке. Побочные эффекты к ММИ обычно развиваются в течение первых 6 месяцев после стартовой терапии, но неблагоприятные эффекты могут развиться позже. У детей риск холестаза и гепатоцеллюлярного повреждения оказывается намного меньше, чем наблюдается у взрослых.

Агранулоцитоз отмечался приблизительно у 0, 3 % взрослых пациентов, получающих ММИ или ПТУ. Данные по распространенности агранулоцитоза у детей недоступны, но, по некоторым оценкам, она очень низкая. У взрослых агранулоцитоз зависит от дозы ММИ и редко развивается при низких дозах. Если агранулоцитоз развивается, то в 95% случаев это происходит в первые 100 дней терапии. Общая частота побочных эффектов АТП (как серьёзных, так и незначительных) у детей, по данным, составляет 6–35 %.

Технические замечания: рутинный мониторинг количества лейкоцитов, иногда рано выявляющий агранулоцитоз, не рекомендуется, так как это состояние развивается редко и его начало острое и обычно симптоматическое. Именно по этой причине определение количества лейкоцитов во время лихорадки и при начале фарингита стало стандартным подходом к мониторингу.

Мониторинг детей, принимающих пропилтиоурацил. При приеме пропилтиоурацила детьми препарат следует незамедлительно отменить и оценить функцию печени и гепатоцеллюлярной целостности у детей, у которых появляется анорексия, зуд, высыпания, желтуха, стул светлого цвета или темная моча, боль в суставах, боль в правом подреберье или вздутие живота, тошнота или недомогание.

Технические замечания: ПТУ следует отменить, если уровни трансаминазы (полученные у симптоматических пациентов или обнаруженные случайно) достигают 2–3-кратного уровня верхних границ нормы и не улучшаются в течение недели при повторном тестировании. После отмены лекарственного средства тесты функции печени (то есть билирубин, щелочная фосфатаза и трансаминазы) следует оценивать еженедельно до появления признаков выздоровления. Если признаков выздоровления не наблюдается, следует направить к врачу-специалисту гастроэнтерологу или гепатологу.

Контроль аллергических реакций у детей, получающих метимазол. Постоянные незначительные кожные реакции на терапию метимазолом у детей следует купировать сопуттвующим назначением антигистаминных препаратов или отменой лечения, и сменить метод лечения на терапию радиоактивным йодом или операцию. В случае серьезной аллергической реакции на АТП, назначение другого антитреоидного препарата не рекомендуется.

Если у детей развиваются серьезные аллергические реакции на ММИ, следует рассмотреть радиоактивный йод или оперативный метод лечения, так как риск ПТУ считается выше, чем риски применения радиоактивного йода или оперативного лечения. ПТУ можно назначить в виде кратковременной терапии для контроля гипертиреоза при подготовке к операции.

Длительность терапии метимазолом у детей с ДТЗ. Если метимазол выбран методом лечения ДТЗ у детей, его следует назначить в течение 1–2 лет, а затем отменить или уменьшить дозу, чтобы оценить, наблюдается ли у пациента ремиссия.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Проблема того, как долго следует назначать АТП у детей прежде, чем назначить радиоактивный йод или оперативное лечение, является противоречивым вопросом и требует дальнейших исследований. Проспективные исследования у взрослых показывают, что если ремиссия не наблюдается через 12–18 месяцев терапии, шансы достичь ремиссии при длительной терапии очень малы. У детей при применении АТП в течение 1–2 лет частота ремиссии составляет 20–30%, где ремиссией считается эутиреоидное состояние в течение 1 года после отмены терапии. Ретроспективные исследования предположительно демонстрируют, что шанс ремиссии через 2 года терапии АТП низок, если щитовидная железа является большой (больше чем 2,5 нормального размера для возраста), ребенок мал (<12 лет) или не европеец, серологические уровни TRAb выше нормальных при терапии, или уровни свободного Т4 существенно увеличены при диагнозе (> 4 нг/дл; 50 пмоль/л). Одно проспективное исследование показало, что вероятность ремиссии может лучше всего прогнозироваться начальным ответом на лечение АТП, с достижением эутиреоидного состояния в течение 3 месяцев, предлагая более высокую вероятность. Более маленькие дети и дети с высокими гормональными уровнями щитовидной железы в начале лечения, имеют меньше шансов достичь ремиссии в течение 2 лет, как показало проспективное исследование.

Имеются данные о частоте ремиссии у детей, принимавших АТП более 2 лет. Хотя два десятилетия назад предполагалось, что у 25% детей с ДТЗ развивается ремиссия с каждыми 2 годами длительной терапии, другие исследования больших контингентов педиатрических пациентов с ДТЗ, принимавших АТП в течение длительных периодов, не показали похожую частоту ремиссии. Из 120 педиатрических пациентов, получавших лечение АТП в одном центре, через 1 год терапии АТП ремиссия наблюдалась у 25%; через 2 года – 26%; через 4 года – 37%; и через 4–10 лет – 15%. Важно, что у 30% детей с ремиссией в конечном счете, вновь развился рецидив. В другом большом когортном исследовании 184 детей, получавших медикаментозное лечение, через 1 год терапии АТП ремиссия развилась у 10%; через 2 года у 14%; через 3 года у 20%; и через 4 года у 23%.

Данные также предполагают, что есть возрастные различия в ответ на АТП. В одном исследовании, где сравнивались результаты лечения 32 детей в препубертате и 68 в пубертате, ремиссия наблюдалась у 17% препубертатных детей, лечившихся 5, 9 ± 2,8 лет, по сравнению с 30 % пубертатных детей, лечившихся 2,8 ± 1, 1 лет. В другом исследовании течение ДТЗ сравнивали у 7 препубертатных, 21 пубертатных и 12 постпубертатных детей. Ремиссии достигло 10 пациентов (28%) со схожей частотой среди этих трех групп, тогда как время ремиссии имело тенденцию быть более длинным у небольшой пропорции препубертатных детей (средний возраст 6 лет).

Персистирование ДТЗ у детей коррелировало с персистенцией TRAb. Недавнее исследование обнаружило, что уровни TRAb нормализовались только через 24 месяца у 18% детей, принимавших АТП. Данных, показывающих нормализацию уровней TRAb, когда пациенты получали АТП в течение более длительного времени, не имеется. Поэтому, возможно, что уровни TRAb сохраняются дольше у детей, чем у взрослых. Тогда как мониторинг уровней TRAb во время лечения АТП продемонстрировал пользу у взрослых пациентов при прогнозировании вероятности ремиссии или рецидива ДТЗ после отмены лечения, этот подход, все же должен быть подтвержден у детей.

У педиатрических пациентов с ДТЗ, у которых ремиссия не развивается через 1–2 года терапии метимазолом, следует рассмотреть метод лечения радиоактивным йодом или оперативным способом.

Если после отмены ММИ через 1 или 2 года ремиссии не достигнуто, следует рассмотреть ^{131}I или оперативное лечение, в зависимости от возраста ребенка. Альтернативно, практики могут продолжить ММИ в течение длительного периода, до появления неблагоприятных эффектов, пока гипертиреоидное состояние находится под контролем. Этот подход можно использовать как переход к ^{131}I терапии или хирургическому методу в более позднем возрасте, если не развивается ремиссия. В отдельных случаях, когда нет возможности перейти на ^{131}I или оперативный метод, можно продолжить ММИ в низких дозах, хотя вероятность ремиссии остается небольшой.

Если терапия радиоактивным йодом выбрана как метод лечения ДТЗ у детей, как её следует проводить?

Подготовка педиатрических пациентов с ДТЗ к терапии ^{131}I. Мы рекомендуем детям с ДТЗ с уровнем общего Т4>20 мкг/дл (260 нмоль/л) или свободного Т4>5 нг/дл (60 пмоль/л), которым назначена терапия радиоактивным йодом, назначить метимазол и бета-адреноблокаторы до нормализации уровней общего Т4 и/или свободного Т4, перед переходом на радиоактивный йод.

Хотя частота раннего ухудшения гипертиреоза после предварительной терапии АТП не известна, есть редкие сообщения о педиатрических пациентах с тяжелым гипертиреозом, у которых развился тиреотоксический криз после получения ^{131}I.

Технические замечания: если детям, получающим ММИ, назначен ^{131}I, медикаментозное лечение следует отменить за 3–5 дней до терапии. С этого времени пациентам назначаются бета-блокаторы, которые они продолжают получать, пока уровни общего Т4 и/или свободного Т4 не нормализуются после терапии радиоактивным йодом. Хотя некоторые врачи назначают АТП снова после терапии ^{131}I, эта практика редко применяется у детей. Уровни гормонов щитовидной железы у детей начинают снижаться в течение первой недели после терапии радиоактивным йодом. АТП могут осложнить оценку гипотиреоза после лечения, так как это может быть результатом действия ММИ, а не терапии ^{131}I.

Назначение ^{131}I при лечении ДТЗ у детей. Если терапия ^{131}I выбрана как метод лечения ДТЗ у детей, следует назначить достаточную однократную дозу ^{131}I, чтобы достичь гипотиреоза у пациента.

Целью терапии ^{131}I при ДТЗ является достижение гипотиреоза, а не эутиреоза, так как низко назначенная активность ^{131}I может стать результатом того, что в остатке частично облученной щитовидной железы повышается риск развития опухоли щитовидной железы. Поскольку существует повышенный риск развития узловых образований и рака щитовидной железы, связанного с недостаточным облучением щитовидной железы у детей и низкой частотой ремиссии при низкой активности ^{131}I, важно назначить большую (>150 µCi ^{131}I на грамм ткани щитовидной железы), а не меньшую активность ^{131}I, чтобы достичь гипотиреоза. При больших железах (50–80 г) может потребоваться активность ^{131}I выше (200–300 µCi ^{131}I на грамм). Применяемая активность ^{131}I пациентам с очень большими зобами высокая, и наблюдается тенденция недооценивать размер железы (и таким образом применять недостаточную радиацию этим пациентам). Поэтому оперативное

лечение у больных с зобами, большими, чем 80 г, может быть предпочтительней терапии радиоактивным йодом.

Врачи в некоторых центрах применяют фиксированную дозу ^{131}I, приблизительно 15 mCi, всем детям, тогда как другие вычисляют активность исходя из непосредственного измерения размера железы и поглощения ^{123}I. Для определения размера щитовидной железы, особенно при большой железе, рекомендуется проведение ультразвукового исследования. Данных, сравнивающих результаты фиксированной активности по сравнению с расчетной у детей не имеется; исследования подобных сравнений у взрослых продемонстрировали одинаковый результат. Одним из потенциальных преимуществ расчета активности по сравнению с фиксированным дозированием является возможность использования низкой активности ^{131}I, особенно когда поглощение высокое, а щитовидная железа маленькая. Расчетное дозирование также способствует применению адекватной активности. Когда применяемая активность ^{131}I >150 µCi на грамм ткани щитовидной железы, частота гипотиреоза составляет приблизительно 95 %. Хотя и существуют данные, что гипертиреоз может рецидивировать у педиатрических пациентов, достигших гипотиреоза ^{131}I, это явление встречается очень редко.

Технические замечания: радиоактивный йод экскретируется слюной, мочой и стулом. Значительная радиоактивность сохраняется щитовидной железой в течение нескольких дней. Поэтому важно, чтобы пациентов и членов их семьи информировали о соблюдении местных правил радиационной безопасности после терапии ^{131}I. После терапии ^{131}I, Т3, Т4 и/или уровни свободного Т4 следует оценивать каждый месяц. Поскольку уровни ТТГ могут остаться подавленными в течение нескольких месяцев после коррекции гипертиреоидного состояния, определение ТТГ, возможно, не играет роли в оценке гипотиреоза при этих условиях. Гипотиреоз, как правило, развивается на 2–3 месяц после лечения, когда следует назначить левотироксин.

Побочные эффекты терапии ^{131}I у детей. Побочные эффекты терапии ^{131}I у детей развиваются редко, кроме пожизненного гипотиреоза, который является целью терапии. Менее 10% детей жалуются на умеренную болезненность в щитовидной железе в течение первой недели после терапии; это можно эффективно корригировать ацетоаминофеном или назначением нестероидных противовоспалительных средств в течение 24–48 часов. Если имеется остаточная ткань щитовидной железы у маленьких детей после терапии радиоактивным йодом, существует теоретический риск развития рака щитовидной железы. Противники использования терапии ^{131}I у детей указывают на увеличение частоты рака и узловых образований щитовидной железы, наблюдаемых у маленьких детей, подвергнутых воздействию радиации ядерных осадков в Хиросиме или после ядерной аварии в Чернобыле. Однако, эти данные не проектируются прямо при оценке рисков терапии ^{131}I. Риск развития тиреоидной неоплазии является наибольшим при экспозиции к низкому уровню внешней радиации (0, 1–25 Gy; ~0, 09–30 µCi/g) невысокой активностью, применяемой при лечении ДТЗ. Также важно отметить, что дефицит йода и экспозиция к радионуклидам, кроме ^{131}I, возможно, способствовали увеличенному риску развития рака щитовидной железы у маленьких детей после Чернобыльской вспышки. Следует отметить, что частота развития рака щитовидной железы увеличилась среди 3000 детей, подвергнутых воздействию ^{131}I на участке йод-насыщенного региона Ханфордского ядерного реактора. Увеличение частоты развития рака щитовидной железы также не отмечено у 6000 детей, получивших ^{131}I при диагностическом сканировании.

Нет очевидных доказательств, свидетельствующих о влиянии более 150 µCi ^{131}I на грамм ткани щитовидной железы на увеличение риска рака щитовидной железы, непосредственно относящегося к радиоактивному йоду при лечении ДТЗ у детей и взрослых. В то время как имеется несколько исследований этой проблемы у взрослых, получавших радиоактивный йод при ДТЗ исследований проводившихся на группах, подвергнутых воздействию ^{131}I при лечении ДТЗ у детей или подростков, немного.

В одном исследовании проведен анализ 602 лиц младше 20 лет, подвергнутых воздействию 131I в Шведской и Американской популяциях. Средний период наблюдения составил 10 лет, и средняя активность применяемого радиоактивного йода составила 88 Gy (эквивалентно приблизительно 80 µCi/g), активность, связанная с развитием неоплазии щитовидной железы и ниже рекомендуемой при лечении ДТЗ. Было отмечено два случая развития рака щитовидной железы с 0, 1 случаем, ожидаемым в течение этого времени. Эффекты на развитие нетиреоидного рака не были исследованы.

Исследование детей с самой длинной продолжительностью продемонстрировало 36-летние результаты 116 пациентов, получавших ^{131}I между 1953 и 1973 годами. Возраст пациентов во время лечения варьировал от 3 до 19 лет. Ни у одного из пациентов не развился рак щитовидной железы или лейкоз. Увеличения частоты самопроизвольного аборта или количества врожденных аномалий в потомстве также не наблюдалось. Важно отметить, количество исследуемых лиц небольшое; таким образом, статистическая достоверность неадекватна, чтобы проектировать эти результаты полностью.

Общая доза облучения организма после ^{131}I варьирует в зависимости от возраста, и одинаковая активность ^{131}I приводит к большей радиационной экспозиции маленького ребенка, чем подростка или взрослого. В настоящее время мы не обладаем информацией относительно дозиметрии ^{131}I, применяемой у детей с ДТЗ, чтобы оценить общую экспозицию организма детей. Используя фантомное моделирование, считается, что в 0, 1,5, 10, и 15-летнем возрасте и у взрослых общая радиационная активность организма составляет 11.1,4.6, 2.4, 1.45, 0.90, и 0.85 rem соответственно (1 rem = 0.1 Sv) на mCi применяемого ^{131}I. Анализ острой радиационной экспозиции низкого уровня, основанный на данных Комитета Биологических Эффектов Ионизирующей Радиации VII, позволяет оценить теоретический пожизненный риск заболеваемости всеми случаями рака и всей летальности от рака большой популяции пролеченных детей (табл. 5.7.1.).

До настоящего времени, отдаленные исследования детей, принимавших ^{131}I при ДТЗ, не показали увеличения риска развития нетиреоидного рака. Если появится небольшой риск, следует обследовать более 10000 детей <10-летнего возраста, получающих лечение, для определения риска, вероятно превышая количество таких детей. Основываясь на проецировании риска развития рака, экспозиция всего организма к радиации низкого уровня в зависимости от возраста, теоретически существует низкий риск развития малигнизации у маленьких детей, получавших ^{131}I. Поэтому, выше приведена наша рекомендация, согласно которой терапию радиоактивным йодом следует избегать у маленьких детей (<5 лет), терапию радиоактивным йодом можно рассматривать у детей 5–10 лет, если

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

необходимая активность составляет <10 mCi. Важно подчеркнуть, что эти рекомендации основаны на теоретических предположениях, и необходимо дальнейшее исследование этой проблемы. Теоретические риски использования ^{131}I следует сравнить с известными рисками тиреоидэктомии или длительного использования АТП, выбирая один из методов лечения ДТЗ в детской возрастной группе.

Таблица 5.7.1

Теоретические проекции частоты рака или канцерогенной смертности, связанной с терапией 131i при гипертиреозе, в зависимости от возраста

Таблица 6.7.1. Теоретические Проекции Частоты Рака или Канцерогенной Смертности, Связанной с Терапией 131I при Гипертиреозе, в Зависимости от Возраста

Возраст при экспозиции	*Общая доза ^{131}I (rem или rad)*		*Пожизненный риск канцерогенной смертности на 100000 на 1 Грей или SV на 100000 на rad или rem*						*Пожизненный канцерогенный риск 15 mCi ^{131}I*		*Пожизненный канцерогенный риск 15 mCi ^{131}I*[a]
	На mCi	*На 15 mCi*	*Муж*	*Жен*	*В среднем*	*Муж*	*Жен*	*В среднем*	*Случаев на 100000*	*%*	
0	11,1	167	1099	1770	1435	110	177	143	23,884	23,9	1,96
1	4,6	69,0	1099	1770	1435	110	177	143	9898	9,9	1,40
5	2,4	36,0	852	1347	1100	85	135	110	3958	3,96	1,16
10	1,45	21,8	712	1104	908	71	110	91	1975	1,97	1,08
15	0,9	13,5	603	914	759	60	91	76	1024	1,02	1,04
20	0,85	12,8	511	762	637	51	76	64	812	0,81	1,03
40	0,85	12,8	377	507	442	38	51	44	564	0,56	1,02
60	0,85	12,8	319	409	364	32	41	36	464	0,46	1,02

[a]При использовании общей средней смертности, вызванной спонтанным раком 25% данных Dr. PatrickZanzanico, MemorialSloanKetteringCancerCenter (NewYork, NY)

Активность радиоактивного йода следует назначать в зависимости от размера щитовидной железы и поглощения и не снижать активность из-за возраста детей. Попытки минимизировать радиоактивность йода могут привести к возможной необходимости в дополнительной терапии радиоактивным йодом и радиационной экспозиции.

Если тиреоидэктомия выбрана как метод лечения ДТЗ у детей, как её следует проводить?

Подготовка детей с ДТЗ к тиреоидэктомии. У детей с ДТЗ, которые должны перенести тиреоидэктомию, следует достичь эутиреоиднго состояния с использованием метимазола. Йодид калия следует назначить непосредственно в дооперационном периоде.

Оперативное лечение является приемлемым методом терапии ДТЗ у детей. Тиреоидэктомия является предпочтительным методом лечения ДТЗ у маленьких детей (<5 лет), когда требуется радикальная терапия и операция может быть выполнена тиреоидным хирургом, оперирующим большие железы. У людей с большими щитовидными железами (> 80 г), ответ на ^{131}I может быть слабым; оперативный метод также может оказаться предпочтительней у таких пациентов. При оперативном лечении следует выполнять околототальную или тотальную тиреоидэктомию.

Технические замечания: обычно в течение 1–2 месяцев при подготовке к тиреоидэктомии назначается ММИ. За десять дней до операции назначается йодид

калия (НРЙК; 50 мг йодида в капле) в виде 3–7 капель (то есть 0, 15–0, 35 мл) три раза ежедневно в течение 10 дней перед операцией.

Если оперативный метод выбран как способ лечения ДТЗ у детей, следует произвести тотальную или околототальную тиреоидэктомию.

Тиреоидэктомия у детей должна быть выполнена тиреоидным хирургом, оперирующим железы большого объема.

Частота операционных осложнений выше у детей, чем у взрослых, с более высокой частотой у более молодых, чем у старших детей. После операции молодые дети оказываются больше подвержены риску развития транзиторного гипопаратиреоза по сравнению с подростками или взрослыми.

Кроме того, частота осложнений увеличивается, если тиреоидэктомия выполнена детским или общим хирургом, у которого нет большого опыта в этой области по сравнению с тиреоидным хирургом, оперирующим железы большого объема. Тиреоидэктомия при ДТЗ у детей должна быть выполнена опытными тиреоидными хирургами, так как опыт институтов указывает на низкую частоту осложнений больших центров. При обстоятельствах, когда в местности, где детский тиреоидный хирург недоступен, следует направить ребенка с ДТЗ, особенно маленьких детей, к хирургу, оперирующему железы большого объема, который обладает педиатрическим опытом. Оптимальной является мультидисциплинарная команда, включающая педиатров-эндокринологов, тиреоидных хирургов и анестезиологов.

5.8. РАДИОЙОДТЕРАПИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Одним из радикальных высокоэффективных методов лечения диффузного токсического зоба является терапия йодом ^{113}1.

Показания к радиойодтерапии:

- тяжёлая сердечная недостаточность, при которой хирургическое лечение связано с риском;
- сочетание с туберкулёзом, тяжёлой гипертонической болезнью, перенесенным инфарктом миокарда, нейропсихическими заболеваниями, геморрагическим синдромом;
- послеоперационный рецидив тиреотоксикоза;
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства на щитовидной железе.

Абсолютным противопоказанием к применению методики являются беременность и грудное вскармливание, так как в этом случае радиоактивный йод, проникая с грудным молоком или через плацентарный барьер, попадает в организм плода или ребенка. Он накапливается преимущественно в щитовидной железе, вызывая гипотиреоз внутриутробно или в грудном возрасте. К другим противопоказаниям относятся подострый и послеродовой тиреоидит, тиротропинома, эутиреоидная гипертироксинемия, резистентность к тиреоидным гормонам, стойкая лейкопения и большие размеры зоба.

Пациенты, у которых имеется высокий риск осложнений из-за ухудшения гипертиреоза (при выраженной симптоматике и высоких уровнях св.Т4 – в 2–3 раза выше нормы) должны получать бета-адреноблокаторы до терапии радиоактивным йодом.

Предварительную терапию метимазолом до терапии радиоактивным йодом следует рассматривать у больных с высоким риском осложнений.

Перед проведением лечения для расчета дозы радиойода необходимо определить, насколько активно щитовидная железа захватывает ^{131}I, для чего проводят определение захвата радионуклида щитовидной железой. Эффективность терапии зависит от возраста, пола пациента, причины развития тиреотоксикоза, массы ткани щитовидной железы, предшествующей медикаментозной терапии и т.д.

Существует три способа определения дозы ^{131}I при радиойодтерапии ДТЗ:

1. Введение стандартной (одинаковой для всех пациентов) активности I131 пациенту;
2. Назначение удельной (на 1 г массы ЩЖ) активности ^{131}I;
3. Назначение ^{131}I по поглощенной дозе в щитовидной железе пациента.

Существует две схемы введения радиойода. По первой считается оптимальным однократное введение терапевтической дозы. По другой предлагается дробное введение меньших доз препарата. Статистически значимой разницы эффекта лечения в зависимости от кратности введения препарата не выявлено. Известно, что на возникновение гипотиреоза влияет суммарная доза препарата, а не кратность его введения, поэтому дробную схему введения радиоактивного йода считают нецелесообразной.

Следует назначать достаточную разовую дозу радиации (обычно 10–15 mCi), чтобы достичь у пациента гипотиреоза.

Использование радиойода у больных без предварительного снятия тиреотоксикоза может привести к тиреотоксическому кризу (в 5–10% случаев). Механизм его развития состоит в том, что при массивном разрушении фолликулярного эпителия β-частицами в кровь одномоментно попадает значительное количество тиреоидных гормонов, что и вызывает тиреотоксический криз. Поэтому распространенная схема лечения заключается в том, что больные получают предварительно лечение тиреостатиками. Предшествующий прием тиреостатиков не подавляет проникновение ^{131}I в щитовидную железу и не снижает эффективность РЙТ, если за 8–10 дней до введения радиоактивного йода их отменить.

После введения препарата пациент продолжает прием тиреостатиков в поддерживающей дозе на протяжении 6–8 месяцев. За этот период действие радиойода достигает своего максимума и лечение тиреостатиками прекращают. Маркером отдаленного прогноза РЙТ служит концентрация свободного Т4 через месяц после введения ^{131}I.

Наблюдение в течение первых 1–2 месяцев после терапии радиоактивным йодом должно включать определение св.Т4 и общего Т3. Если пациент остается в состоянии тиреотоксикоза, биохимический контроль должен быть продолжен в интервале 4–6 недель.

Основным исходом терапии диффузного токсического зоба ^{131}I является возникновение гипотиреоза, хотя считается, что гипотиреоз, развившийся ранее полугода после проведения курса (сеанса) терапии, может быть транзиторным. Гипотиреоз, по данным одних исследователей, возникает в 10% наблюдений через 1 год. В дальнейшем его количество возрастает на 2–3% в год и через 10 лет достигает 50%. Другие авторы констатируют возникновение гипотиреоза у 90–100% пациентов через 2–4 года после проведенной терапии ^{131}I. Подводить итоги ра-

диойодтерапии нужно проводить полгода, т.к. сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, требует повторного назначения радиоактивного ^{131}I.

Если гипертиреоз при БГ сохраняется через 6 мес. после терапии ^{131}I, или эффект недостаточен спустя 3 месяца после терапии, рекомендуется повторное лечение радиоактивным йодом.

^{131}I не имеет доказанного тератогенного эффекта и его можно применять у больных репродуктивного возраста (кроме периода беременности и 6 мес., предшествующих ей, а также периода лактации). Эффективность радиойодтерапии значительно выше эффективности консервативного лечения и соответствует таковой при хирургическом лечении, достигая 90% и более.

Известно, что «идеальный» метод лечения синдрома тиреотоксикоза предполагает восстановление эутиреоидного состояния. Однако, как часто мы видим это на практике? Согласно современным подходам, лечение тиреостатиками не должно длиться более 2 лет. После их отмены частота рецидивов тиреотоксикоза составляет около 60%. Длительный отказ от радикального лечения ДТЗ нередко оборачивается развитием осложнений (в первую очередь – кардиальных) вследствие плохой компенсации тиреотоксикоза. Хирургический метод лечения также таит в себе немало осложнений (помимо упомянутого выше гипотиреоза также гипопаратиреоз, парез возвратного нерва и т.д.). Из сказанного можно сделать вывод, что каждому пациенту требуется строго индивидуальный выбор терапии, и решает это эндокринолог.

5.9. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ДТЗ

Существуют следующие виды оперативного лечения диффузного токсического зоба: субтотальная резекция щитовидной железы, тотальная тиреоидэктомия.

Мнения различных авторов относительно выбора оптимального метода лечения ДТЗ значительным образом различаются. Общепризнано, что лечение тиреостатиками нужно проводить в течение 2 лет, при этом только у 30% больных наступает иммунологическая и клиническая ремиссия заболевания.

Показания: 1) большой зоб (объем щитовидной железы более 45 мл); 2) частые рецидивы тиреотоксикоза и безуспешность медикаментозной и радиойодтерапиии; 3) малигнизация зоба; 4) аллергические и токсические (лейкопеническая) реакции на тиреостатики.

Противопоказания: 1) отказ больного от операции, 2) развитие декомпенсированного тиреотоксического сердца с мерцательной аритмией, 3) тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Предоперационная подготовка. Больным с ДТЗ в декомпенсации назначают консервативную терапию, которая является одновременно предоперационной подготовкой одним из тиреостатических препаратов – мерказолил (тирозол) в дозе 30 мг в сутки, а также симптоматическую терапию (в/в вливания жидкости в количестве 1–2 литра, витаминотерапия, седативная терапия, при необходимости глюкокортикоиды). Критерием медикаментозного эутиреоза служит улучшение общего самочувствия, нормализация веса, нормализация показателей сердечно-сосудистой системы (ЧСС не превышает 80 уд/мин), рефлексометрии (не меньше 0, 34 м/с), уровня ТТГ (выше 5 нмоль/л).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

При необходимости больным производится плазмаферез. В среднем, по данным литературы, для достижения компенсации тиреотоксикоза необходимо 120–200 дней. К сожалению, тиреостатики обладают так называемым «струмогенным» эффектом, приводя к увеличению щитовидной железы и ее кровенаполнению, что вызывает дополнительные технические трудности при выполнении оперативного вмешательства. Поэтому по достижении медикаментозного эутиреоза больным рекомендуется назначение раствора Люголя per os в течение 2 недель по 7–10 капель три раза в день для уменьшения кровенаполнения железы.

При исключительных обстоятельствах, когда нет возможности достичь у пациента эутиреоидного состояния до тиреоидэктомии, а необходимость в операции срочная, или когда у пациента имеется аллергическая реакция на лечение антитиреоидными препаратами, пациента следует адекватно подготовить бета-блокаторами и йодидом калия непосредственно в предоперационном периоде.

Если операция предпочитается как метод первого выбора при БГ, околототальная или тотальная тиреоидэктомия являются предпочтительными методами.

Характеристика хирургического лечения. После достижения медикаментозного эутиреоза пациентам с ДТЗ производится тотальная или субтотальная тиреоидэктомия с использованием метода Николаева О.Н. Положение больного на операционном столе в горизонтальном положении с подложенным под лопатки валиком или поднятым валиком универсального стола и запрокинутой назад головой с максимально выгнутой шеей. Операционный стол наклоняется, чтобы голова была выше туловища, этим самым устраняется застой крови в области головы и шеи.

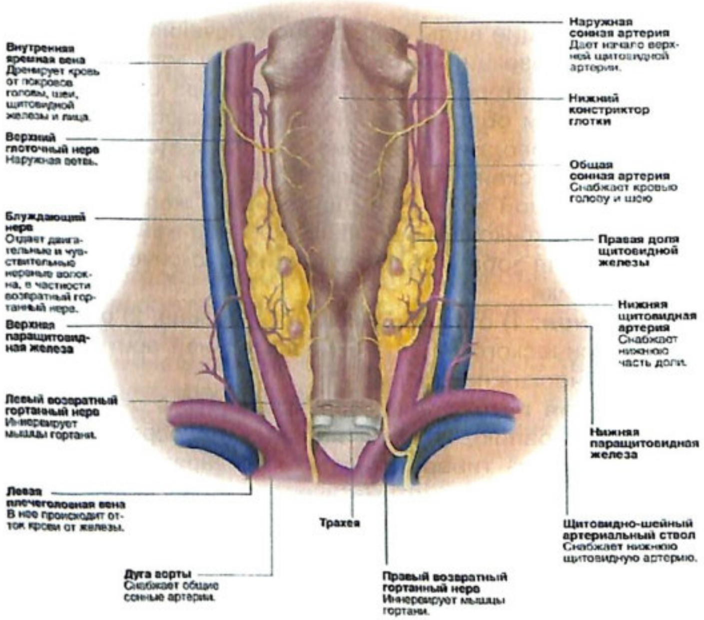


Рис. 5.9.1. Анатомия возвратных нервов

Операция выполняется под эндотрахеальным наркозом, при необходимости во время операции, учитывая возможную большую кровопотерю, анестезиологом производится гемотрансфузия. Хирургический доступ осуществляется воротникообразным разрезом по Кохеру на передней поверхности шеи, отступя кверху на 1–2 см от яремной вырезки. После разреза кожи, подкожной клетчатки, платизмы зажимами останавливается довольно сильное кровотечение из мелких сосудов. После наложения зажимов, они коагулируются. В пределах 2 фасции шеи прошиваются и перевязываются передние яремные вены шеи. Пересекаются грудино-подъязычные и грудино-щитовидные мышцы, и обнажается ЩЖ, кровотечение из мышц также останавливается коагуляцией. На этом этапе нужно очень осторожно пересекать претиреоидные мышцы шеи, так как часто щитовидная железа спаяна с мышцами и может происходить повреждение расширенных вен щитовидной железы, что грозит массивным кровотечением. Выделение ЩЖ начинается с перешейка. Проводится прошивание перешейка круглыми иглами с толстой ниткой и между лигатурами перешеек пересекается строго по срединной линии шеи над трахеей, при этом манипуляция должна быть очень осторожная, чтобы не повредить трахею. Мобилизация ЩЖ производится по-разному, некоторые хирурги предлагают перевязать и пересечь верхние щитовидные артерии, тем самым, достигая большей подвижности ЩЖ. Некоторые начинают мобилизацию с нижнего полюса, мы выполняем мобилизацию ЩЖ первым или вторым способом в зависимости от обстановки во время операции. Мобилизация начинается с большей доли щитовидной железы. При операции ЩЖ необходимо подтягивать в рану, поэтому мы накладываем нити-держалки на удаляемую долю. Доля прошивается обычно или Z-образно. Для того чтобы нить не прорезывалась, под нее подкладывается марлевый шарик или маленькая салфетка. При необходимости, накладывается несколько нитей-держалок. Также рекомендуется пересекать латеральные вены, после чего доли становятся подвижными. Проводится тотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по методу Николаева О.Н. Зажимы накладываются в пределах 4 фасции шеи на сосуды между париетальным и висцеральными листками фасции. Напомним, что в пределах между париетальным и висцеральными листками 4 фасции сосуды мелкие. При возможности крупные ветви щитовидных артерий нужно брать на зажимы при впадении в щитовидную железу, а не на протяжении для предотвращения повреждения верхних и нижних гортанных нервов и паращитовидных желез. Особенно этот метод строго соблюдается при операциях на больших зобах, когда отмечается сращение ЩЖ с окружающими тканями, с трахеей и что грозит массивным кровотечением, даже несмотря на прием раствора Люголя. При данном методе операции до минимума исключается повреждение возвратных нервов и паращитовидных желез. Выполняется гемостаз. Операционная рана ушивается послойно с оставлением резиновых выпускников. Швы снимаются через 3 суток после операции.

После тиреоидэктомии рекомендуется определять сывороточный кальций или интактные уровни паратгормона (при постоянной гипокальциемии – определять сывороточный уровень магния) и назначить пероральный кальций и кальцитриол, основываясь на этих результатах.

Профилактическое назначение Са может быть в виде перорального Са (обычно карбонат Са, 1250–2500мг) четыре раза в день, постепенно снижая на 500мг каждые 2 дня, или 1000мг каждые 4 дня в зависимости от переносимости. Кроме

того, кальцитриол можно назначать в дозе 0, 5мкг ежедневно и продолжать в течение 1–2 недель и увеличить или снижать в зависимости от уровня Са и/или ПТГ.

Антитиреоидные препараты следует отменить в день тиреоидэктомии при БГ, а бета-блокаторы следует отменить после операции.

После тиреоидэктомии следует назначать L-тироксин в суточной дозе, адекватной весу пациента (1,7мкг/кг), и оценить уровень сывороточного ТТГ через 6–8 недель после операции.

5.10. ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Эндокринная офтальмопатия (ЭО), орбитопатия Грейвса (ОГ) – генетически детерминированное самостоятельное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс глаза и всех тканей орбиты и проявляющееся экзофтальмом и офтальмоплегией различной степени. Ретробульбарная клетчатка является первоначальной антигенной мишенью при ЭО.

В настоящее время существует две теории патогенеза ЭО. Согласно одной из них, в качест-ве возможного механизма рассматривают перекрестное влияние антител к щитовидной железе на ткани орбиты, наиболее часто встречающееся (90% случаев) при диффузном токсическом зобе (ДТЗ). У больных с ДТЗ и ЭО отмечается высокий титр антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), который снижается на фоне тиреостатической терапии.

По второй теории, ЭО – самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей. В 5–10% случаев при ЭО не нарушается функция щитовидной железы. При самостоятельном течении ЭО выявляются 2 вида антител: антитела к мембранам глазодвигательных мышц (с мол. массой 35 и 64 кДа; антитела, стимулирующие рост миобластов) и антитела к фибробластам и орбитальной клетчатке. Причем, антитела к глазодвигательным мышцам определяются не у всех больных, в то время как антитела к орбитальной клетчатке можно считать маркером ЭО.

Избирательное поражение мягких тканей орбиты связано с тем, что в норме в соединительной ткани и мышцах глаза имеются только CD8 (Т-супрессоры), тогда как в скелетных мышцах CD4 (Т-хелперы) и CD8 содержатся в равных соотношениях. Фибробласты орбиты имеют собственные антигенные детерминанты, которые и распознаёт иммунная система.

Патогенез. Под действием пусковых механизмов, возможно, вирусной или бактериальной инфекции (ретровирусы, Yersenia enterocolitica), токсинов, курения, радиации, стресса у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены. При ЭО имеется антигенспецифический дефект Т-супрессоров. Это делает возможным выживание и размножение клонов Т-хелперов, направленных против аутоантигенов щитовидной железы и мягких тканей орбиты. В ответ на появление аутоантигенов Т-лимфоциты и макрофаги, инфильтрируя ткани орбиты, высвобождают цитокины, которые индуцируют образование молекул основного комплекса гистосовместимости II класса, тепло-шоковых протеинов и адгезивных молекул и стимулируют пролиферацию ретробульбарных фибробластов, выработку коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ). Гликозаминогликаны с белками образуют протеины, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты.

Классификация. В настоящее время нет единой общепринятой классификации, позволяющей наиболее полно отразить вариабельность клинических симптомов эндокринной офтальмопатии.

Зарубежные офтальмологи пользуются классификацией NOSPECS, предложенной в 1969 году и модифицированной в 1977 году Werner S., в соответствии с которой выделяется 6 классов по тяжести заболевания.

С помощью классификации NOSPECS можно лишь описать результат обследования, кроме того, данная система определения тяжести эндокринной офтальмопатии мало характеризует эффективность лечения и не позволяет судить о стадии развития процесса.

Для оценки тяжести ЭО в странах СНГ пользуются классификацией В.Г.Баранова (1977), при которой выделяют три степени тяжести офтальмопатии:

I степень – небольшой экзофтальм (15, 90, 2 мм), припухлость век, периодически возникающее непостоянное ощущение "песка в глазах", иногда слезотечение. Нарушения со стороны функции глазодвигательных мышц отсутствуют.

II степень (средней тяжести) – умеренный экзофтальм (17, 90, 2 мм) с нерезкими изменениями со стороны конъюнктивы, легкое или умеренное нарушение функции экстраокулярных мышц, часто больных беспокоит ощущение рези ("песка") в глазах, слезотечение, светобоязнь и нестойкая диплопия.

III степень (тяжелая форма) – резко выраженный экзофтальм (22,21, 1 мм), как правило с нарушением смыкания век и изъязвлением роговицы, стойкая диплопия, резко выраженные нарушения функции глазодвигательных мышц, признаки атрофии зрительных нервов.

Наряду с классификацией Баранова В.Н. используется и классификация Бровкиной А.Ф., представленная тремя самостоятельными формами эндокринной офтальмопатии: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринная миопатия.

Эти формы ЭО в своем развитии динамичны. В ходе патологического процесса тиреотоксический экзофтальм может перейти в отечный экзофтальм, который может завершиться картиной эндокринной миопатии.

Клиника. Для ЭО характерно множество симптомов. Из них чаще встречается симптом Грефе – отставание верхнего века от края роговицы при движении глазного яблока вниз; симптом Кохера – отставание движения глазного яблока от движения верхнего века при взгляде вверх, в связи с чем обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужкой; симптом Краузе – усиленный блеск глаз; симптом Дельримпля – широкое раскрытие глазных щелей – «удивленный взгляд»; симптом Розенбаха – мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век; симптом Штельвага – редкие и неполные мигательные движения в сочетании с ретракцией верхнего века; симптом Мебиуса – нарушение конвергенции; выраженный экзофтальм, нередко имеющий ассимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, отечность век.

Диагностика ЭО требует комплексного координированного взаимодействия эндокринолога и офтальмолога. При осмотре эндокринолога следует учитывать наличие синдрома тиреотоксикоза или гипотиреоза, изменение размеров щитовидной железы, внешний вид больного. Детальное обследование больного у офтальмолога включает в себя выявление обьективных симптомов: отек пери-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

орбитальных тканей, положение верхнего века, смыкание глазной щели, выраженность экзофтальма, функции экстраокулярных мышц, состояние репозиции, бульбарной конъюнктивы, роговицы, глазного дна и диска зрительного нерва, величины внутриглазного давления (до 27 мм. рт. ст. в норме).

Оценка офтальмопатии Грейвса:Элементы клинической оценки активности

Элементы	Каждое посещение	Сравнение с предыдущим посещением	Балл
Болезненные ощущения позади глазного яблока в течение 4 недель	X		1
Боль при движении глаз в течение 4 недель	X		1
Покраснение конъюктивы	X		1
Отечность век	X		1
Хемоз (отечность конъюнктивы)	X		1
Отечный карункул (мясистый нарост в медиальном углу глаза)			
Увеличение проптоза (>2 мм)	X		1
Снижение подвижности глаз >50 в любом направлении	X		1
Сниженная острота зрения >1 линии таблицы Снеллена	X		1

7-балльная шкала (за исключением последних трех элементов) применяется при отсутствии предыдущих оценок. ОГ считается активной с КОА>3

Ультразвуковое исследование орбит. Надежным способом определения характера поражения (эндокринная миопатия или отечный экзофтальм) и стадии заболевания (инфильтрация или фиброз) является УЗИ орбит.

Основой УЗИ глазниц у пациентов с ЭО является акустическая биометрия ретробульбарных тканей и толщины экстраокулярных прямых мышц глаза; акустическое измерение длины оси глаз, позволяющее дифференцировать истинный экзофтальм от ложного, связанного с увеличением самого глазного яблока в передне-заднем направлении; акустическое измерение ширины канала зрительного нерва; определение отечности прямых мышц орбиты.

В зависимости от клинической формы заболевания, ЭО имеет различные акустические особенности. Для стадии инфильтрации отечного экзофтальма характерны удлинение ретробульбарной части эхограммы на 50–54% и повышение амплитуды эхосигналов в ней (на 27–29%), экстраокулярные мышцы утолщены до 7, 2–7, 5 мм (при норме 4, 2–4, 4 мм).

Оценка тяжести офтальмопатии Грейвса

Градация	Ретракция век	Мягкие ткани	Проптоз	Диплопия	Конъюнктивальная экспозиция	Статус глазного нерва
Легкая	< 2мм	Легкое вовлечение	< 3мм	Транзиторная или отсутствует	Отсутствует	Норма
Средняя	> 2мм	Среднее вовлечение	> 3мм	Непостоянная	Средняя	Норма
Тяжелая	> 2мм	Тяжелое вовлечение	> 3мм	Постоянная	Средняя	Норма
Угрожающая зрению	–	–	–	–	Тяжелая	

Верхняя граница нормы

Афроамериканцы	Ж/М=23/24мм
Белые	Ж/М=19/21мм
Азиаты	Ж/М=16/17мм (у Тайцев) или 18,6мм (у Китайцев)

Легкая ЭО: пациенты, признаки ЭО которых лишь незначительно влияют на повседневную жизнь, обычно недостаточны для обоснования иммуносупрессивного или хирургического лечения.ЭО средней степени тяжести: пациенты без угрожающей зрению ЭО, патология глаз которых существенно влияет на повседневную жизнь, достаточную для обоснования риска иммуносупрессии (при активности) или хирургического вмешательства (при неактивности).ЭО, угрожающая зрению: пациенты с дистиреоидной оптической нейропатией и/или поражением роговицы. Данная категория требует немедленного вмешательства.

В стадии фиброза тканей орбиты на эхограмме выявляется укорочение ее орбитальной части и снижение амплитуды эхосигналов в этой зоне. При обследовании пациентов с отечным экзофтальм четко визуализируется расширенный канал зрительного нерва (в норме 3–4мм).

Отличительным УЗИ-признаком преимущественного поражения глазных мышц (эндокринная миопатия) является их значительное утолщение, чаще нижней и внутренней прямых (до 8, 3–9, 0), и увеличение их акустической плотности на 53–58%.

Компьютерная томография орбит. Информативным диагностическим методом определения структурных изменений в тканях орбиты является компьютерная томография (КТ). Толщина срезов при исследовании орбиты составляет обычно 2–5 мм.

КТ позволяет проанализировать состояние глаза, зрительного нерва, глазодвигательных мышц, слезной железы, ретробульбарной жировой клетчатки, верхней глазничной вены, костных стенок, верхней и нижней глазничных щелей, зрительного канала. Диаметр нормального зрительного нерва составляет 3–4 мм, плотность 35–45 HU.

Лечение ЭО осуществляется эндокринологом и офтальмологом. Симптоматическая терапия применяется с дегидратационной, противовоспалительной, десенсибилизирующей целью. При этом используются препараты, улучшающие метаболические процессы в тканях (актовегин по 2, 0 мл в/м №10, тауфон по 1,0 мл в/м №10, аевит по 1 капсуле 3 раза в день), нервно-мышечную передачу (прозерин 0, 005% по 1,0 мл 1раз в день №10). Местно для защиты роговицы используют гель (актовегин, офтагель) или витаминные капли (квинакс, катахром), ношение очков.

У больных с ЭО или риском развития офтальмопатии следует немедленно достичь и поддерживать эутиреоидное состояние.

У не курящих пациентов с гипертиреозом Грейвса, у которых нет клинически очевидной офтальмопатии, терапию I131 без параллельного назначения стероидов, метимазола или тиреоидэктомии следует считать одинаково приемлемыми терапевтическими опциями.

Врачам следует советовать пациентам с БГ прекращать курить и направлять их на структурированную программу прекращения курения. Пациентов, подвергаемых воздействию пассивного курения, следует проинформировать относительно его негативного воздействия.

У больных с ДТЗ с активной офтальмопатией легкой степени, без факторов риска ухудшения глазной болезни, терапию I^{131}, метимазолом и тиреоидэктомию следует считать одинаково приемлемыми методами лечения.

Пациентам с ДТЗ с активной офтальмопатией легкой степени, без факторов риска ухудшения глазной болезни, выбравшим терапию радиоактивным йодом, следует параллельно назначить кортикостероиды.

Пациентам курильщикам с ДТЗ и активной офтальмопатией легкой степени с другими факторами риска ЭО, выбравшим терапию радиоактивным йодом следует параллельно назначить кортикостероиды.

Пациентов с ДТЗ и средней, тяжелой или угрожающей зрению активной офтальмопатией следует лечить метимазолом или оперативным методом.Пациентов с ДТЗ и средней, тяжелой или угрожающей зрению активной офтальмопатией следует лечить метимазолом или оперативным методом.

У больных с ДТЗ и неактивной офтальмопатией рекомендуется терапия I^{131} без параллельного назначения кортикостероидов, метимазол и тиреоидэктомию, как одинаково приемлимые терапевтические методы.У больных с ДТЗ и неактивной офтальмопатией рекомендуется терапия I^{131} без параллельного назначения кортикостероидов, метимазол и тиреоидэктомию, как одинаково приемлимые терапевтические методы.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон) обладают противовоспалительным, противоотечным, иммуносупрессивным действием. Существуют различные способы их применения -peros-по 3-х, 5-ти, 7-ми дневной схеме, местно в виде ретробульбарных инъекций, путем электрофореза, пульстерапия. Пульстерапия (метипред 250 мг №3 в/в капельно+преднизон ацетат 0, 005 мг peros по 7-дневной схеме). Пульс-терапия ГК используется при декомпенсации ЭО с угрозой потери зрения. Вводится 1000 мг преднизолона внутривенно капельно ежедневно в течение 3 дней до регресса симптомов ЭО, в дальнейшем больного переводят на пероральный приём ГК (преднизолон) в дозе 40–50 мг с последующим постепенным снижением дозы.

Назначение пероральных глюкокортикоидов для профилактики развития и прогресса ОГ при применении радиоактивного йода при лечении гипертиреоза Грейвса

	РЙТ без глюкокортикоидов	**РЙТ с глюкокортикоидами**
Нет ОГ (не курящие)	Рекомендовать	Рекомендовать против
Нет ОГ (курящие)	Нет достаточных данныхрекомендовать за или против рекомендовать за или против	
Имеется активная ОГ легкой степени (не курящие)	Приемлемо (b)	Приемлемо (b)
Имеется активная ОГ легкой степени (курящие)	Рекомендовать против	Рекомендовать
Имеется активная ОГ средней или тяжелой степени (курящие или не курящие)	Рекомендовать против	Недостаточно данных
Имеется активная ОГ, угрожающая зрению (курящие или не курящие)	Рекомендовать	Рекомендовать против

a *Метимазол или хирургическое лечение также являются рекомендуемыми методами лечения для каждого из пунктов, и они являются предпочтительными методами лечения у пациентов с активной ОГ средней или тяжелой или угрожающей зрению*

b *Решение относительно использования глюкокортикоидов следует принимать в свете отношения риска-пользы на общее здоровье пациента. Факторы риска ухудшения ОГ (высокий уровень Т3, высокий уровень антител к рецепторам ТТГ, курение) повышают преимущество глюкокортикоидов при профилактике ухудшения ОГ. Плохо контролируемый диабет, остеопороз, психиатрическое заболевание, высокий риск заражения инфекцией являются вероятными осложнениями применения глюкокортикоидов.*

Плазмаферез. С лечебной целью применяются также методы экстракорпоральной детоксикации (плазмаферез и гемосорбция), которые обладают иммуннокорригирующим, а также улучшающим гемодинамику действием. Плазмаферез – избирательное удаление плазмы из организма с последующим замещением её свежезамороженной донорской плазмой. При этом выводится ряд факторов, участвующих в регуляции функций лейкоцитов, тем самым подавляется воспалительная реакция. После плазмафереза наступает регресс периорбитального отёка, уменьшается протрузия глазных яблок, толщина глазодвигательных мышц, объём ретробульбарной клетчатки. Эффективность данного метода выше в случаях быстро развившегося отёчного экзофтальма небольшой давности.

Гемосорбция оказывает широкий спектр действия: иммунорегулирующее, детоксикационное, повышающее чувствительность клеток к ГК. Как правило, гемосорбцию сочетают со стероидной терапией. Курс лечения состоит из 2–3 сеансов с интервалом в 1 неделю.

Облучение орбит. При резко выраженном отечном экзофтальме и неэффективности лечения одними ГК используют дистанционное облучение орбит с прямых и боковых полей с защитой переднего отрезка глаз.В некоторых случаях используется рентгентерапия на область орбит (10–20 Гр), противопоказанием к которой является сахарный диабет (из-за риска ретинопатии).

Физиотерапия. Одним из традиционных методов лечения ЭО является также физиотерапевтический (электрофорез). Используется электрофорез с алоэ или с

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

лидазой 0, 1 г (64 ЕД) в 30 мл ацетатного буфера, гиалуронидаза 0, 1–0, 2 г на 30 мл дистилированной воды, трипсин 0, 5%, химотрипсин 0, 5%, гидрокортизон 12,5 мл на 50 мл 0, 2% содового раствора.

На сегодняшний день ни один из имеющихся методов лечения ЭО глюкокортикоидами не исключает возможности возникновения ряда осложнений (задержка натрия и воды, потеря калия и кальция, остеопороз костей, развитие отечного синдрома, вторичная стероидная и внутриглазная гипертензии, сердечные аритмии, прибавка массы тела, гипергликемия и ульцерогенное действие ГК) и рецидивов заболевания. Цитологические пункции и ретробульбарные инъекции также могут привести к кровоизлиянию в глазницу. Ретробульбарный способ введения глюкокортикоидов и других препаратов болезнен, вызывает кровоизлияние в мягкие ткани глаза и излишнее рубцевание в ретроорбитальной клетчатке. В дальнейшем это приводит к фиброзированию тканей.

Методика лимфотропной терапии дает возможность насытить участок воспаления лекарственным препаратом. Доза препарата уменьшается, сроки лечения сокращаются.



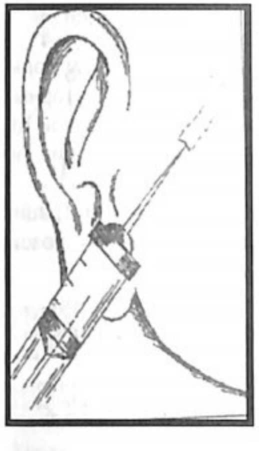
Рис.6.10.1а. Больная М., 29 лет (до и после проведения лимфатической терапии)



Рис.6.10.1б. Б-ная Л,40 лет (до и после проведения лимфатической терапии)

Лимфатические методы лечения ЭО (РСНПМЦЭ МЗ РУз). Комбинированная терапия (Лимфатическое введение преднизолона в область trigonumcaroticum + магнитолазеротерапия орбит – ЛТП+МЛТ). Патент № 2280 от 1996г.

Глюкокортикоиды, введенные в подкожную клетчатку усиливают лимфообразование и лимфоотток и коррегируют местную микроциркуляцию. Инфракрасное излучение повышает тканевой обмен, усиливает кровообращение, способствует рассасыванию воспалительного очага, устранению болевого синдрома и отечности. Лазерное излучение оказывает ингибирующее воздействие на холинэргическую систему. Магнитное поле усиливает и дополняет положительные эффекты воздействия инфракрасного излучения. Терапевтический эффект магнито-инфракрасного лазерного облучения проявляется в целом как обезболивающий, противовоспалительный и противоотечный.



Методика проведения ЛТП. Больному в область передней поверхности шеи в проекции trigonum caroticum сначала слева, затем справа строго подкожно вводят 2,5 мг трипсина или его аналога, выполняющего роль лимфостимулятора. Трипсин разводят 2,5 мл 0, 5% раствора новокаина. Затем через ту же иглу вводят преднизолон по 3-х дневной ступенчатой нисходящей схеме с 30 до 10 мг. Курс лечения 9 дней.

Магнитолазеротерапия проводится аппаратом МИО–1, время экспозиции 3 минуты, на курс лечения проводится 6 сеансов.

Методика комплексной лимфатической терапии преднизолоном и/или дексаметазоном периаурикулярно. В настоящее время нами разработано введение преднизолона периаурикулярно у основания наружного козелка уха (рис.3) с использованием гепарина 0, 5 мл, разведенного 1,0 мл 0, 5% раствора новокаина. Предварительно вводится гепарин, затем через 3–4 мин в ту же иглу вводится преднизолон с 30 мг по 3-х дневной нисходящей схеме до 10 мг. Инъекции делают ежедневно с обеих сторон. На курс лечения 9 инъекций.

Нами также разработано введение дексаметазона периаурикулярно по 3-х дневной нисходящей схеме с 40 мг до 10 мг в течение 9 дней. В качестве лимфостимулятора используется гепарин.

Параллельно с лимфатическим введением глюкокортикоидов пациенту проводится и периорбитальная лимфатическая терапия.

Периорбитальная лимфатическая терапия (ПЛТ) – лимфатическое введение комплекса препаратов: гепарина, химопсина, лазикса, новокаина (ПП №IDP 05028 от 17.01.2002 г).

Механизм действия гепарина объясняется переводом гелеобразного состояния кислых мукополисахаридов в золеобразное; а химопсин в роли лимфостимулятора способствует расширению и очистке лимфатических протоков; лазикс, обладая диуретическим свойством, выступает в роли дегидратанта.

Совместное действие вышеперечисленных препаратов способствуя лимфодренажу, приводит к уменьшению отека тканей глаза.

Методика проведения ПЛТ:

Подкожно, отступя на 1,5–2, 0 см от наружного угла глазной щели препараты вводят в следующей последовательности: гепарин 0, 3мл, химопсин 0, 25мл, лазикс 0, 5мл с добавлением к ним по 1мл 0, 5% раствора новокаина посредством одной иглы, один раз в сутки. Вместо химопсина может быть использован химотрипсин, трипсин. На курс лечения требуется от 5 до 10 инъекций в зависимости от тяжести ЭО.

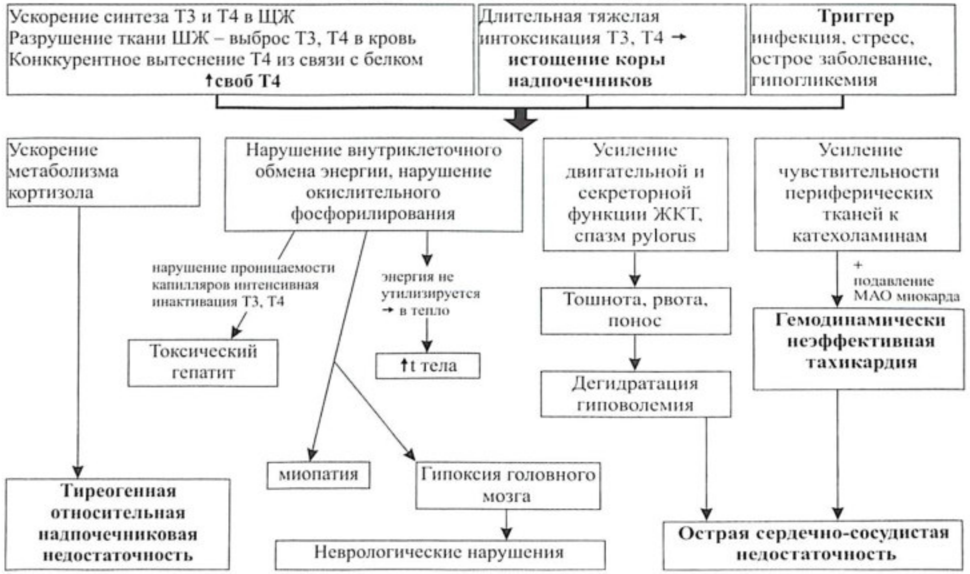
5.11. ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Тиреотоксический криз – это патологическое состояние, возникающее у больных с тиреотоксикозом в результате истощения адаптационно-компенсаторных возможностей организма и характеризующееся возникновением тиреогенной относительной надпочечниковой недостаточности на фоне резкого обострения тиреотоксикоза.

Тиреотоксикоз – клинический синдром, вызванный повышением концентрации в крови и тиреоидных гормонов (Т3 и Т4), продуцируемых щитовидной железой. Условия возникновения:

- Избыточная стимуляция щитовидной железы трофическими факторами;
- Чрезмерная активация синтеза и секреции ЩЖ, приводящая к автономному выбросу избытка гормонов;
- Пассивный выброс избыточного количества гормонов вследствие аутоиммунного, инфекционного, химического или механического повреждения ЩЖ;
- Экстратиреоидные источники гормонов: эндогенные (struma ovarii, метастатический дифференцированный рак ЩЖ) или экзогенные.

Патогенез тиреотоксического криза



Причины тиреотоксикоза:

- диффузный токсический зоб (80%),
- узловой или многоузловой токсический зоб,
- аутоиммунный тиреоидит,
- токсическая аденома (болезнь Пламмера),

- подострый тиреоидит,
- рак щитовидной железы (mts фолликулярного рака ЩЖ),
- амиодарон-индуцированный тиреоидит,
- ятрогенный тиреотоксикоз,
- struma ovarii,
- тиреотропинпродуцирующая аденома гипофиза,
- повышенная чувствительность тканей к тиреоидным гормонам,
- Резистентность к тиреоидным гормонам (мутация рецепторов Т3).
- Тиреотоксикоз также отмечается у младенцев, родившихся у женщин, страдающих гиперфункцией щитовидной железы.

Шкала Баллов для Диагностики Тиреотоксического Криза

Критерий	Баллы	Критерий	Баллы
Нарушение тераморегуляции Температура (^{0}C)		**Желудочно-печеночные нарушения Манифестация**	
37,1-37,6	5	Отсутствует	0
37,7-38,2	10	Средняя(диарея, боль в животе, тошнота/рвота	10
38,2-38,7	15	Тяжелая (желтуха)	20
38,8-39,3	20		
39,4-39,9	25		
>40	30		
Сердечно-сосудистые нарушения		**Центральная нервная система**	
Тахикардия (уд/мин)		Манифестация	
100-109	5	Отсутствует	0
110-119	10	Легкая (возбуждение)	10
120-129	15	Средняя (делирий,психоз, апатия)	20
130-139	20	Тяжелая (судороги,кома)	30
>140	25		
Фибрилляция предсердий			
Отсутствует	0		
Имеется	10		
Застойная сердечняя недостаточность		Анамнез пациента	
Отсутствует	0	Статус	0
Умеренная	5	Положительный	10
Легкая	10	Отрицательный	
Средняя	15		
Тяжелая	20		
>45	Тиреотоксический криз		
25-44	Предстоящий криз		
<25	Сомнительный криз		

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Симптомы тиреотоксикоза

Провоцирующие факторы:

1. Оперативные вмешательства на щитовидной железе у больных с некомпенсированным тиреотоксикозом: по данным (Klein et al, 2007; Nayak B et al) – 1,6%; по данным РСНПМЦЭ (1985–2012): 1 случай на 1658 прооперированных больных с ДТЗ – 0, 06%.

2. Лечение радиоактивным йодом у больных с некомпенсированным тиреотоксикозом

3. Воздействие на фоне тиреотоксикоза стрессовых факторов, истощающих адаптационно-компенсаторные возможности организма:

- Физические или психические травмы.
- Психоэмоциональное перенапряжение.
- Любые острые соматические заболевания.
- Острые отравления и хронические интоксикации.
- Беременность и роды.
- Внезапное необоснованное прекращение тиреостатической терапии.
- Грубая пальпация щитовидной железы.
- Сердечно-сосудистые осложнения (ТЭЛА, ОИМ и др.)

4. В/в введение рентгенконтрастных йодсодержащих веществ, действие некоторых лекарственных препаратов.

5. Гипогликемия и диабетический кетоацидоз.

Клиника

Усиление признаков тиреотоксикоза +

- диспесические расстройства: тошнота, рвота, понос иногда боли в животе.
- повышение температуры тела до 38 и выше, которое сочетается с сильной потливостью.
- Кожа гиперемирована или цианотичная, горячая и влажная на ощупь. Возможна желтушность кожных покровов, тургор кожи снижается, саливация понижена.
- Вынужденное положение – поза лягушки: раскинутые руки, полусогнутые колени с разведенными бедрами.
- Лицо амимично, застывшее выражение ужаса, усиление глазной симптоматики.
- Дыхание глубокое, частое.

Пульс частый ЧСС до 200уд/мин, нередко нарушения сердечного ритма в виде мерцательной тахиаритмии, частые экстрасистолы. Увеличивается пульсовое артериальное давление за счет повышения систолического и снижения диастолического артериального давления. В дальнейшем развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность с острой левожелудочковой недостаточностью – отёком лёгких.

- Изменения сознания – вначале резкое психомоторное возбуждение вплоть до психозов. Затем – адинамия, сонливость, дезориентация, сопор. Иногда криз начинается с прогрессирующей адинамии, резкой слабости. Позднее к ним присоединяются бульбарные нарушения.
- Тяжесть состояния усугубляется резким обезвоживанием и нарушениями электролитного баланса.

- При отсутствии адекватного и своевременного лечения в течении 24–48 часов развивется тиреотоксичекая кома, состояние больного прогрессивно ухудшается и больной погибает при явлениях прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности.
- Летальность 30–60% (Rebecca S Bahn et al, 2012).

Лечение. Рекомендация Американской Ассоциации Клинических Эндокринологов и Американской тиреоидной ассоциации (2012)

У пациентов с тиреотоксическим кризом следует использовать мультимодальный лечебный подход, включая бета-адреноблокаторы, терапия АТП, неорганический йодид, терапия кортикостероидами, агрессивное охлаждение парацетамолом и охлаждающими одеялами, реанимационные мероприятия с восполнением объема, вспомогательное дыхание и контроль в отделении интенсивной терапии.

Тиреотоксический криз: препараты и дозирование (American thyroid association)

Препарат	Дозирование	Комментарий
Пропилтиоурацил	500-1000 мг однократно, затем 250 мг каждые 4 часа	Блокирует синтез новых гормонов Блокирует превращение Т4 в Т3
Метимазол	60-80 мг в день	Блокирует синтез новых гормонов

для неспособных глотать больных препарат растворяют в 100-150 мл 5% глюкозы и вводят в назогастральный зонд; по мере купирования криза дозу препарата постепенно снижают, примерно, в 2-3 раза, далее лечение тиреотоксикоза по общим правилам.

Препарат	Дозирование	Комментарий
Пропранолол (можно назначить внутривенно)	60-80 мг каждые 4 часа	Обсудить инвазиный мониторинг при застойной сердечной недостаточности Блокирует превращение Т4 в Т3 Альтернативный препарат: инфузия эсмолола
Йод (насыщенный раствор йодида калия)	5 капель (0,25 мл или 250 мг) перорально каждые 4 часа	Начинать не ранее, чем через 1 час после АТП Блокирует синтез новых гормонов Блокирует высвобождение тиреоидных гормонов Блокирует синтез новых гормонов Блокирует высвобождение тиреоидных гормонов
Гидрокортизон	300 мг внутривенно однократно, затем 100 мг каждые 8 часов	Может блокировать превращение Т4 в Т3 Профилактика относительной надпочечниковой недостаточности Альтернативный препарат: дексаметазон

Коррекция водно-электролитных нарушений (специфических электролитных нарушений нет).

Инфузии 0, 9%р-ра натрия хлорида, 5–10% р-ры глюкозы с препаратами калия и магния, при необходимости реосорбилакт, альбумин.

Купирование психомоторного возбуждения

Фенобарбитал 0, 3–0, 4 г/сутки;

Диазепам 5–10 мг в/в

Дроперидол 5–10 мг в/в

Борьба с гипертермией:

нейровегетативная блокада теплопродукции и медикаментозное увеличение теплоотдачи

физическое охлаждение тела

вентиляторы, инфузия охлажденных растворов,

промывание желудка и кишечника холодными растворами, пузыри со льдом к области крупных сосудов

Коррекция КОС

Симптоматическое лечение острой сосудистой недостаточности, левожелудочковой недостаточности и отека легких; аритмии.

Эфферентные методы: плазмаферез – при высоком титре тиреоидстимулирующих антител или необходимости быстрой элиминации Т4

5.12. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – аутоагрессивное заболевание, морфологическим проявлением которого является лимфоидная и плазмоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы с последующим ее разрушением и замещением соединительной тканью, обусловленное аутоиммунизацией организма тиреоидными антигенами.

Заболевание впервые описал в 1912 году японский хирург Хашимото (Hashimoto Hakaru, 1881–1934). Аутоиммунный генез был установлен в 1956 году Дэнич и Роут. Синонимы: болезнь Хашимото, зоб Хашимото, тиреоидит Хашимото, лимфоматозный зоб, лимфоцитарный зоб.

Аутоиммунный тиреоидит встречается повсеместно. Женщины заболевают в 17 раз чаще мужчин, что связывают с нарушением Х-хромосомы и вероятным влиянием эстрогенов на лимфоидную систему. Одним из факторов риска развития АИТ является носительство антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). Частота носительства антитиреоидных антител совершенно не совпадает с распространенностью гипотиреоза, как манифестного, так и субклинического. В общей популяции носительство АТ-ТПО выявляется у 10% практически здоровых взрослых женщин и у 5, 3% практически здоровых мужчин. Распространенность гипотиреоза в популяции у мужчин не превышает 1% (в среднем 0, 2%) и составляет 3–6% у женщин. Только у женщин старшей возрастной группы (после 60 лет) распространенность гипотиреоза (включая субклинический), по данным отдельных исследований, может достигать 15–20%. Таким образом, далеко не всякое носительство антител завершается гипотиреозом. По данным Викгемского исследования (Whickham Survey), в котором за период с 1972 по 1995 г. у 2779 человек оценивалась функция щитовидной железы, было показано, что риск развития гипотиреоза у женщины с изолированным повышением титров антител к щитовидной железы (т.е. без нарушения ее функции) составил всего 2,1% в год. В детской популяции АИТ, по данным зарубежных исследований, встречается очень редко – не более 1% от всех случаев зоба у детей. Распространенность у детей гипотиреоза не превышает 0, 1%.

Этиология, патогенез. Главной причиной заболевания являются врождённые нарушения в системе иммунологического контроля, что делает близкими аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб по патогенезу. В 50% случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулирующие антитела к щитовидной железе. Нередко оба заболевания сочетаются с другими аутоиммунными заболеваниями (пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим аутоиммунным гепатитом, сахарным диабетом 1 типа, витилиго, ревматоидным артритом, неспецифическим язвенным колитом, витилиго, миастенией, неспецифическим язвенным колитом и др.). Volpe в 1977 году была предложена гипотеза развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, разработанная на основе клонально-селекционной теории Бернета (1959). Изложенный механизм относится к гипертрофической форме тиреоидита Хашимото. Он состоит в следующем: заболевание обусловлено частичным дефектом иммунологического надзора, что связано со специфическим дефицитом Т-лимфоцитов супрессоров. Этот дефект допускает выживание «запрещенного» клона органоспецифических Т-лимфоцитов, появляющихся в результате случайной мутации. «Запрещенный» клон Т-лимфоцитов взаимодействует с комплементарными органными антигенами, оказывая повреждающее действие на клетки-мишени и запуская тем самым локализованный иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Антигенная стимуляция Т-лимфоцитов со стороны клеток-мишеней обусловливает реакцию бласттрансформации с последующим делением клеток. При этом выделяются медиаторы, которые также оказывают цитотоксическое действие. Т-лимфоциты хелперы воздействуют соответствующим образом на В-лимфоциты, которые превращаются в плазматические клетки и образуют антитела к тиреоглобулину (ТГ) и микросомальным белковым структурам – тиреопероксидазе (ТПО) фолликулярного эпителия. Циркулирующие антитела, кооперируясь на поверхности клеток фолликулярного эпителия с Т-киллерами, оказывают цитотоксическое действие на гормонально-активные клетки ЩЖ, вызывая их деструкцию, постепенное уменьшение их массы и снижение функции ЩЖ. В ответ на повреждающее действие аутоагрессии наблюдается гипертрофия ЩЖ, поддерживающая состояние эутиреоза, а иногда сопровождающаяся признаками гиперфункции. Длительный процесс аутоагрессии приводит к постепенному снижению функциональной активности ЩЖ – прогрессирующему гипотиреозу. По принципу обратной связи нарастает продукция ТТГ гипофизом. В конечном итоге это приводит к образованию зоба. В экспериментальных исследованиях на линейных животных, имеющих генетическую предрасположенность к развитию аутоиммунной патологии щитовидной железы, было показано, что фармакологические (!) дозы йода способны индуцировать аутоиммунную реакцию.

Атрофическую форму АИТ связывают с эффектом блокирующих антител к рецептору ТТГ. Циркулирующие в крови аутоантитела к ТГ и ТПО не способны оказывать повреждающее действие, пока они не скооперируются с Т-киллерами, которые выделяют цитотоксические факторы, вызывающие разрушение клеток. Этот процесс носит название антителозависимая клеточно опосредованная цитотоксичность. Сенсибилизированные к специфическим антигенам Т-лимфоциты высвобождают лимфокины, которые участвуют в эффекте цитотоксичности

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

и могут непосредственно повреждать клетки-мишени. К лимфокинам относятся лимфотоксин, фактор хемотаксиса, МИФ-фактор, фактор некроза опухолей и т.д. Таким образом, в патогенезе АТ участвуют и клеточный, и гуморальный компоненты иммунного ответа. В результате аутоиммунного поражения щитовидной железы образуются антитела к различным компонентам щитовидной железы (тиреоглобулину, микросомальной фракции) с образованием комплекса антиген-антитело, развитием деструктивных изменений и лимфоцитарной инфильтрации щитовидной железы.

Преобладание цитостимулирующих антител обуславливает гипертрофическую форму аутоиммунного тиреоидита, преимущественная выработка цитотоксических антител ведёт к атрофической форме, при очаговой форме соотношение антител может быть различным.

К факторам риска аутоиммунного тиреоидита относят: перенесённый диффузный токсический зоб в анамнезе; перенесённая операция на щитовидной железе, когда на гистологии обнаруживалась инфильтрация лимфоидными клетками; наличие аутоиммунных заболеваний; наличие близких родственников, больных аутоиммунным тиреоидитом и другими аутоиммунными заболеваниями.

Клиническая классификация аутоиммунного тиреоидита (Г.С. Зефирова, 1999 г.):

По функциональному состоянию:
- тиреотоксикоз;
- эутиреоз;
- гипотиреоз.

По размерам щитовидной железы:
- гипертрофический;
- атрофический.
- По клиническому течению:
- латентный;
- клинический.
- По нозологическому признаку:
- аутоиммунный тиреоидит, как самостоятельное заболевание;
- аутоиммунный тиреоидит, сочетающийся с другой тиреоидной патологией (ДТЗ, подострым тиреоидитом, узловым зобом, эндокринной офтальмопатией);
- аутоиммунный тиреоидит, как компонент аутоиммунного полиэндокринного синдрома.

Клиника. В процессе морфологической эволюции аутоиммунного процесса при АИТ функция ЩЖ претерпевает стадийные изменения с практически обязательным исходом в гипотиреоз. Фазы АИТ:

Тиреотоксическая фаза. В 10% случаев АИТ дебютирует транзиторным (не более 6 месяцев) тиреотоксикозом, обусловленным агрессией Т-лимфоцитов и повреждением клеток ЩЖ, что приводит к высвобождению в кровь имеющихся тиреоидных гормонов, запасенных в ЩЖ, и развитию тиреотоксикоза. Кроме того, в кровяное русло попадают разрушенные части внутренних структур фолликулярных клеток, которые провоцируют дальнейшую выработку антител к клеткам щитовидной железы. Это состояние в связи с тем, что оно связано с АИТ, стали обозначать как «хашитоксикоз». Когда при дальнейшей деструкции щитовидной железы, число гормонопродуцирующих клеток падает ниже критического уровня, содержание в крови Т4 резко уменьшается, наступает фаза явного гипотиреоза.

Эутиреоидная фаза заболевания может продолжаться в течение нескольких лет, десятилетий или всей жизни.

Субклиническая фаза. В случае прогрессирования заболевания, массовая агрессия Т–лимфоцитов приводит к разрушению клеток щитовидной железы и снижению количества тиреоидных гормонов. За счет увеличения продукции ТТГ, который избыточно стимулирует щитовидную железу, организму удается сохранить в норме выработку Т4.

Гипотиреоидная фаза сопровождается гипотиреоидной симптоматикой. Около 80% случаев первичного гипотиреоза связано с АИТ. Чаще гипотиреоз остается стойким.

Вместе с тем, в литературе имеются сообщения о том, что даже при длительно существующем гипотиреозе функция ЩЖ может спонтанно нормализоваться и даже развиться тиреотоксикоз. Подобное изменение функционального состояния ЩЖ можно объяснить появлением ранее отсутствовавших тиреоидстимулирующих антител. Другая версия заключается в том, что изначально имеющиеся блокирующие антитела к рецептору ТТГ меняют свой характер (точку приложения на рецепторах к ТТГ), становясь стимулирующими антителами. Спонтанная ремиссия гипотиреоза может отмечаться при атрофической форме АИТ, при которой гипотиреоз развивается на фоне продукции антител, блокирующих связывание ТТГ со своим рецептором. Продукция этих антител может носить временный характер. В этом случае секреция гормонов ЩЖ у больных может возвращаться к норме. Пациенты с таким «волнообразным» течением заболевания являются наиболее сложной группой, так как требуют постоянного контроля и изменения тактики лечения.

Диагностика АИТ. Аутоиммунный тиреоидит Хашимото развивается постепенно, жалоб нет или больные отмечают только общую слабость и утомляемость. При гипертрофической форме АТ может определяться (пальпаторно и/или визуально) увеличение ЩЖ. К моменту установления диагноза гипотиреоз находят примерно у 20% больных, у некоторых он развивается спустя несколько лет. Компрессионные симптомы возникают редко. ЩЖ диффузно увеличена, имеет плотную, часто неоднородную структуру. Таким пациентам нередко ставится диагноз «узловой зоб».

При АИТ имеется врожденный дефект иммунной системы, приводящий к ненормальной регуляции иммунного ответа или изменению представленного антигена в щитовидной железы.

Одним из ключевых моментов в диагностике АИТ является обнаружение повышенных титров антител к щитовидной железе :

1. Антител к тиреоглобулину
2. Антител к тиреопероксидазе (TPO-Ab, Анти-ТПО).
3. Антител к рецепторам ТТГ.

Только позитивный тест TPOAb имеет существенное значение в развитии гипотиреоза. Наличие повышенных титров TPOAb у пациентов с субклиническим гипотиреозом помогает прогнозировать прогрессию в явный гипотиреоз у 4, 3%/год, против 2,3% – без повышенных титров. Высокий риск перехода субклиниче-

ского в явный гипотиреоз явился основанием для ряда обществ рекомендовать определение TPOAb у пациентов с субклиническим гипотиреозом. При наличии диффузного и уплотненного зоба определение антител к ТПО помогает установить диагноз АИТ

При наличии других аутоиммунных заболеваний определение антител к ТПО может прогнозировать риск развития гипотиреоза:

- Сахарный диабет типа 1
- Болезнь Аддисона
- Хромосомных нарушений как синдром Дауна и Шерешевского-Тернера
- При лечении литием, интерфероном-альфа, амиодароном или избыточном потреблении йода

Антитела к рецепторам ТТГ могут быть агонистами или антогонистами:

- Иммуноглобулины стимулирующие щитовидную железу – TSI (thyroid stimulating immunoglobulins)
- Иммуноглобулины ингибирующие щитовидную железу – TBII (thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins)

Эти иммуноглобулины (антитела) имеют прогностическое значение в развитии фетального или неонатального тиреотоксикоза и должны определяться у эутиреоидных или гипотиреоидных (получающих левотироксин) беременных женщин в анамнезе перенесших болезнь Грейвса.

Лабораторно-инструментальное исследование. В общем анализе крови – лейкоцитоз, СОЭ в среднем достигает 30 мм/ч, иногда 50–60 мм/ч. Результаты гормональных тестов могут быть различными – от эутиреоза до явного гипотиреоза, сопровождаемого анемией и гиперхолестеринемией. При пункционной биопсии – гигантские многоядерные клетки и гранулёмы.

К функциональные тиреоидные тесты: определение ТТГ, Т4 и Т3, а также реверсивного Т3, АТ-ТПО, АТ-ТГ. В норме титр антитиреоглобулиновых и антимикросомальных антител не превышает 1:100. Титры, превышающие 1:400, указывают на тиреоидит Хашимото (выявляются в 95% случаев). Антитиреоидные антитела к тиреоглобулину могут обнаруживаться и при некоторых других аутоиммунных заболеваниях (СКВ, ревматоидный артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия).

По УЗИ отмечается неоднородность структуры щитовидной железы, гипоэхогенные участки, утолщение капсулы, иногда кальцификаты в тканях железы. Нередко при АИТ встречаются узлы щитовидной железы, которые озлокачествляются примерно в 5% случаев.

«Большими» диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:

- первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);
- увеличение объема щитовидной железы (более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин), наблюдаемое при гипертрофической форме АИТ;
- наличие антител к ткани щитовидной железы в диагностически значимых титрах и/или ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии.

При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного) диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на

тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов. Пункционная аспирационная биопсия щитовидной железы показана для подтверждения диагноза АИТ. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к пероксидазе тиреоцитов и/или тиреоглобулину с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.

Аналитические характеристики методов оценки тиреоидного статусах

Метод	Единицы	Рабочий диапазон	Чувствительность	Диапазон нормальных значений
ТТГ суперчувствительный (III генерации)	МЕ/л	до 75	0,002	0,4-4,0
ТТГ быстрый	МЕ/л	до 75	0,01	0,4-4,0
Свободный Т4	пмоль/л	2,75-77,22	0,43	10,3-24,1
Общий Т4	нмоль/л	12,9-308,9	5,2	60,0-160,0
Свободный Т3	пмоль/л	1,5-60,0	1,5	3,2-7,2
Общий Т3	нмоль/л	0,61-9,22	0,54	1,2-2,8
Антитела к ТПО	МЕ/мл	до 2000	7	0-20
Антитела к тиреоглобулину	МЕ/мл	до 3000	20	0-40

Дифференциальная диагностика. Дифференциально-диагностический поиск при аутоиммунном тиреоидите необходимо проводить в зависимости от функционального состояния ЩЖ и характеристики зоба.

Дифференциальная диагностика диффузного токсического зоба и тиреотоксической фазы аутоиммунного тиреоидита. При аутоиммунном тиреоидите щитовидная железа диффузно увеличенна и при пальпации ощущается неравномерность ее плотности, в то время как при диффузном токсическом зобе она более эластична и одинаковой плотности. Тиреотоксикоз при аутоиммунном тироидите легкой или, в крайнем случае, средней тяжести. Различно и время проявления клинической картины тиреотоксикоза. При аутоиммунном тироидите более длителен анамнез, для которого характерен гипотиреоз даже после небольшого периода, в течение которого отмечается невыраженная картина умеренного тиреотоксикоза, тогда как при диффузном токсическом зобе развернутая клиническая картина проявляется в течение более короткого периода, тиреотоксикоз более длителен.

Об узловом или смешанном спорадическом зобе свидетельствут нормальный титр антитиреоидных антител, данные биопсии щитовидной железы без морфологической картины, не свойственной аутоиммунному тиреоидиту.

В отличие от аутоиммунного тиреоидита при раке щитовидной железы подвижность ЩЖ уменьшена, регионарные лимфатические узлы увеличены; отмеча-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ются выраженное похудание и метастазы в другие органы. О наличии АИТ свидетельствует уменьшение размеров и плотности ткани ЩЖ после пробного лечения тиреоидными препаратами или преднизолоном. Решающее значение имеют результаты гистологического исследования удаленной ткани ЩЖ.

Для подострого тиреоидита (тиреоидит де Кервена) характерны острое начало, сопровождающееся болями в области ЩЖ, повышение температуры тела.

Наиболее частые ошибки при проведении дифференциального диагноза АИТ заключаются в следующем:

- При гипертиреоидной фазе АИТ ставится диагноз диффузного токсического зоба и назначается лечение тиреостатиками. К сожалению, нередко впервые выявленный ДТЗ расценивается как гипертиреоидная фаза АИТ с последующим неадекватным лечением.
- При эутиреоидном зобе частой ошибкой является гипердиагностика аутоиммунного тиреоидита. В то же время у лиц пожилого возраста диагностика АИТ затруднена отсутствием антител к компонентам ткани ЩЖ.
- Поздняя диагностика гипотиреоза при атрофической форме АИТ.

Лечение. В лечении гипотиреоза при АИТ существуют 2 способа подбора адекватной дозы тиреоидных гормонов, вводимых экзогенно.

1. При манифестном гипотиреозе АИТ (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4) показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6 – 1,8 мкг на 1 кг массы тела больного.

2. Подбор дозы левотироксина начинают с минимальной (12,5 мкг/сут), постепенно повышая до оптимальной дозы каждые 3 недели.

Критерием адекватности указанной терапии является поддержание уровня ТТГ сыворотки крови в пределах нормы.

При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови) рекомендуется:

- повторное гормональное исследование через 3 – 6 мес с целью подтверждения стойкого характера изменения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности, терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается немедленно;
- заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5 и 10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне его приема;
- критерием эффективности заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.

При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков АИТ, необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свТ4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.

Назначение препаратов тироксина при АИТ (наличие диагностического уровня антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) без нарушения функции щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно.

Физиологические дозы йода (100 – 300 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

В РСНПМЦ Эндокринологии МЗ РУз разработан современный эффективный метод местного лечения глюкокортикостероидами – лимфатическая терапия преднизолоном (ЛТП) по 3-х дневной нисходящей схеме в trigonumcaroticum (патент №2280, 1996г). Метод включает в себя введение препаратов подкожно с предварительной лимфостимуляцией трипсином 2,5 мг (разведенного в 5, 0 мл 0, 5% раствора новокаина), затем в ту же иглу – преднизолона в дозировке 30мг 3 дня, 20мг 3 дня, 10мг 3 дня.

5.13. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ У БЕРЕМЕННЫХ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В древние времена увеличение шеи расценивалось как признак беременности. На сегодняшний день известно, что щитовидная железа (ЩЖ) играет важную роль в процессах, происходящих в женском организме при беременности. Известно, что женщины в 10–17 раз чаще, чем мужчины, страдают от тиреоидных нарушений. Заболевания ЩЖ у женщин во время беременности ассоциированы с такими неблагоприятными осложнениями, как нарушение функции щитовидной железы во время беременности и после родов, повышение риска невынашивания беременности, развития антифосфолипидного синдрома, а также, что наиболее важно, нарушения развития детей, рожденных этими женщинами.

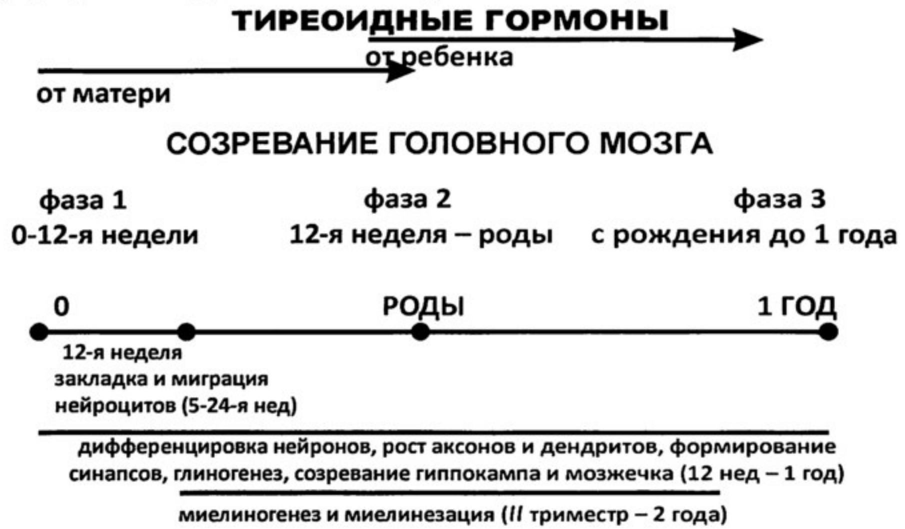
Распространенность диффузного нетоксического зоба (ДНЗ) среди беременных по данным разных авторов составляет от 27% в условиях легкого до 94, 0% тяжелого дефицита йода. Среди беременных, проживающих в условиях тяжелого йоддефицита Республики Узбекистан, тиреоидная патология встречается в 96, 1% случаев, из них диффузный нетоксический зоб составляет 54, 7% (из них эутиреоидный зоб 20, 8%, гипотиреоидный зоб 33, 9%), АИТ 23, 9%, ДТЗ – 4, 8%, узловые формы 13, 5%.

Метаболизм тиреоидных гормонов при беременности. ЩЖ играет важную роль в сложных процессах внутриутробного развития: участвует в реализации компенсаторно-приспособительных реакций плода при изменении условий окружающей среды; гормоны ЩЖ оказывают влияние на рост и процессы оссификации, на формирование центральной нервной системы (ЦНС) плода.

Закладка ЩЖ плода происходит на 4–5-й неделе гестации. На 10–12-й неделе ЩЖ плода приобретает способность накапливать йод и синтезировать йодтиронины.

Активность фетальной ЩЖ целиком зависит от поступления йода из материнского организма. Йод, антитела к тканям ЩЖ, тиреостатические препараты без труда проникают через плаценту. Фетоплацентарный барьер относительно

непроницаем для гормонов ЩЖ и ТТГ, что делает фетальную гипофизарно-тиреоидную систему автономной. Однако доказано, что до 50% тиреоидных гормонов новорожденного могут быть представлены материнскими тиреоидными гормонами, которые наиболее значимы на ранних стадиях эмбриогенеза. ***Именно дисбалансу тиреоидных гормонов матери во время беременности отводится ведущая роль в нарушении психоневрологического развития детей.***



Активация ЩЖ беременной обусловлена тремя независимыми факторами, отражающими физиологическую адаптацию этого органа к беременности:

- Под влиянием эстрогенов в I триместре повышается уровень тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), что приводит к временному снижению содержания свободной гормональной фракции в крови. По механизму «обратной связи» увеличивается выработка ТТГ, что в свою очередь ведет к восстановлению концентрации свободных гормонов.
- Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), вырабатываемый во время беременности, непосредственно стимулирует ЩЖ женщины. ХГЧ действует как слабый тиреотропный гормон, поскольку по своему строению близок к ТТГ. Под воздействием ХГЧ происходят повышение содержания свободного Т4 в плазме крови на ранних строках беременности.
- Повышение плацентарного дейодирования Т4. Увеличение потребности в тиреоидных гормонах, наблюдающееся во время беременности, может быть отчасти связано с ускорением периферического метаболизма Т4 или с трансплацентарным переносом материнских тиреоидных гормонов.

В общей популяции носительство АТ-ТПО определяется примерно у 10–12% беременных женщин, при этом у 30–50% из них развиваются нарушения функции ЩЖ.

Клиника. Тиреотоксическая фаза часто протекает бессимптомно, клинические симптомы могут маскироваться проявлениями нормально протекающей беременности (нервозность, раздражительность, астения, похудение, тремор, тахикардия). В большинстве случаев тиреотоксикоз не выходит за рамки субклинического (изолированное снижение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов), а если это все-таки происходит, речь, как правило, идет об умеренном повышении уровня Т4.

Гипотиреоидная фаза возникает позже и имеет большее количество симптомов, которые могут появиться раньше гормональных изменений. К ним относятся депрессия, раздражительность, сухость кожи, астения, повышенная утомляемость, головная боль, снижение способности к концентрации внимания, склонность к запорам, мышечные и суставные боли. Продолжительность фазы гипотиреоза вариабельна, и в большинстве случаев развивается стойкий гипотиреоз.

Наиболее частым вариантом течения АИТ является длительный эутиреоз, сменяющийся субклиническим, а затем манифестным гипотиреозом.

При носительстве АТ-ЩЖ риск нарушения функции щитовидной железы наиболее велик в первом триместре (критический период для развития плода и период наибольшей стимуляции ЩЖ беременной). У женщин с АТ-ТПО и АТ-ТГ (при отсутствии указаний в анамнезе на патологию ЩЖ) сниженный уровень свободного Т4 при повышенном ТТГ (11,7±6, 3 мЕд/л) на ранних сроках (8, 5±2,4 недель) возвращался без лечения к норме на 17, 9±7, 1 неделях беременности.

Обнаружено, что у беременных с тиреоидной патологией, не получавших лечения, чаще встречаются: ранний токсикоз (38, 6–64, 3%), угроза прерывания беременности (18–39, 8–64, 6%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (34–52,7%), гестоз (38, 6–40, 5%), преэклампсия (6, 3%), слабость родовых сил (31,8%), преждевременные роды (31,8%), роды в 41–42 недель (22,7%), анемия (62–77, 9%).

Особенности диагностики состояния щитовидной железы во время беременности. Для диагностики принципиальное значение имеют анализы крови на уровень ТТГ, Т3, Т4, антител к щитовидной железе.

1. Необходимо определять высокочувствительным методом (с чувствительностью до 0, 01мЕд/л) уровни ТТГ, свободного Т4 и титр антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТРО). В зависимости от фазы АИТ может быть выявлен гипотиреоз (Т3↓, Т4↓, ТТГ↑) или тиреотоксикоз (Т3↑, Т4↑, ТТГ↓). Определяются высокие титры антител к тиреоидной пероксидазе (90%), тиреоглобулину (40–70%). Так как носительство АТ-ТПО не имеет клинических проявлений, необходимо проводить диагностику данной патологии до 12 недель беременности. При выявлении повышенного уровня АТ-ТПО без других признаков АИТ необходима динамическая оценка функции щитовидной железы во время беременности в каждом триместре. Норма ТТГ в период беременности 0, 4–2,5мЕд/л, норма свободного Т4 – 11,5–22 пкмоль/л.

2. *Поскольку самые низкие цифры ТТГ наблюдаются на пике ХГЧ в 10–12 недель, определять гормоны щитовидной железы следует раньше 10 недель. Следует учитывать нормальное снижение ТТГ* в первой половине беременности, ниже границы нормы (0, 4 мЕД/л) и *нормальное повышение Т4.* От тиреотоксикоза физиологическое снижение ТТГ отличается нормальным уровнем свТ4 и положительной динамикой гормональных анализов, направленной на их нормализацию.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

3. *Изолированное повышение антител к ТПО* при нормальных уровнях гормонов не является достаточным критерием диагностики и не требует лечения (в норме оно встречается у 10% беременных).

4. *УЗИ-критериев аутоиммунного тиреоидита* недостаточно для постановки диагноза и назначения лечения. УЗИ при беременности нужно для мониторинга узловых образований и изменения объема щитовидной железы на фоне лечения.

5. *Пункционная биопсия* при беременности не противопоказана. Проводится при узловых образованиях более 1 см. При АИТ выявляется массивная лимфоцитарная инфильтрация в сочетании с В-клеточной трансформацией тироцитов.

6. **Применение сцинтиграфии и радиоизотопных методов во время беременности противопоказано.**

Лечение. В связи с тем что тиреотоксическая фаза всегда является транзиторной и связана с деструкцией фолликулов ЩЖ, назначения тиреостатических препаратов не требуется. При наличии жалоб на учащенное сердцебиение, раздражительность, тремор терапия носит симптоматический характер и заключается в назначении β-адреноблокаторов непродолжительным курсом. Терапия гипотиреоидной фазы, которая, как правило, клинически более выражена и продолжительна, проводится согласно принципам заместительной терапии при гипотиреозе любого генеза.

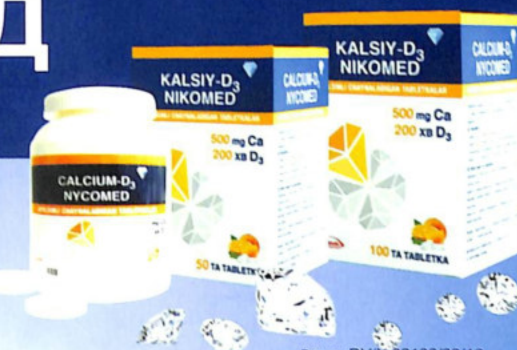
Беременной женщине целесообразно назначение терапии L-тироксином при повышении титра АТ-ТПО, увеличении уровня ТТГ на ранних сроках беременности более 2 мЕД/л, увеличении объема щитовидной железы более 18 мл по данным УЗИ.

При беременности потребность в L-тироксине повышена, и его дозу, если он был назначен до беременности, надо повышать. Вне беременности заместительная доза L-тироксина составляет 1,6–1,8 мкг/кг/сутки, при компенсированном гипотиреозе с наступления беременности доза повышается на 30–50%. Если гипотиреоз выявлен впервые при беременности (субклинический или манифестный), и L-тироксин до сих пор не принимался, сразу назначается его полная заместительная доза 2,3 мкг/кг/сут без постепенного увеличения. *При уровне ТТГ выше 2,5 мЕД/л и наличии антител к ТПО более 100 мЕд/л показано назначение L-тироксина.* Доза при этом ниже, чем при гипотиреозе, исходно – 50–100 мкг/сут. Контроль за уровнем ТТГ и свТ4 следует проводить каждые 8–10 недель, критерии компенсированности гипотиреоза при беременности – уровень ТТГ менее 2, 0 мЕд/л (вне беременности – менее 4, 0 мЕд/л) и уровень свТ4 ближе к верхней границе нормы. Если исходный уровень ТТГ был очень высок, он может не успеть быстро нормализоваться – не из-за недостаточности дозы тироксина, а из-за определенной скорости снижения. После родов доза L-тироксина возвращается к обычной вне беременности 1,6–1,8 мкг/кг/сутки.

L-тироксин принимают за полчаса до еды, если нет утренней рвоты, лучше – утром натощак. Не следует принимать в одно и то же время препараты кальция.

Комбинированное лечение левотироксином и йодидом калия в физиологической дозе 150–200 мкг/сут уменьшает объем ЩЖ, восстанавливает нормальную тиреоидную функцию и предупреждает рост зоба у беременных. Подключение

КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД



НЕ УПУСТИ МОМЕНТ, НАКОПИ ПРОЧНОСТЬ!

Регуд.: DV/X 02100/09/16

КАЛЬЦИЙ-Д$_3$ НИКОМЕД

- ☑ Содержит карбонат кальция-максимальный донатор кальция организму[3]
- ☑ Восполняет суточную потребность кальция и витамина Д
- ☑ Повышает плотность костной ткани-защищает от переломов[1,2]
- ☑ Повышает уровень витамина Д3 в крови, который увеличивает мышечную силу, снижает риск падений[4,5]

1. G. Grimnes & R. Joakimsen & Y. Figenschau The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass—a randomized controlled 1-year trial. Osteoporos Int April 2011. 2. Salovaara K, Tuppurainen M, Karkkainen M, et al. Effect of vitamin D3 and calcium on fracture risk in 65- to 71-year-old women: a population-based 3-year randomized controlled trial-the OSTPRE-FPS // J Bone Miner Res. 2010 Jul; 25 (7): 1487-95. 3. И.Н. Захарова, д.м.н., профессор, Н.А Коровина, д.м.н., профессор, Ю.А.Дмитриева, РМАПО, Москва Медицинский Совет №5 2012 с. 70-80. 4. Mizunuma H., Okano H., Soda M., Tokuzawa S., Kagami I., Miyamoto S., Honjo S., Ibuki Y. Calcium supplements increase bone mineral density in women with low serum calcium levels during long-term estrogen therapy // Endocr J. 1996. Vol. 43 (4). P. 411–415. // Громова О.А., Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Керимкулова Н.В. «Органические соли кальция: перспективы использования в клинической практике» «Клиническая фармакология» РМЖ № 28 октября 2012. 5. R. Rizzoli, S. Boonen, M.-L. Brandi Review «Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)». Current Medical Research & Opinion Vol. 29, No. 4, 2013, 1–9.

Торговое название препарата: Кальций-Д3 Никомед
МНН: кальция карбонат+ колекальциферол
Форма выпуска: таблетки жевательные.
Активное вещество: кальция карбонат 1250 мг эквивалентно элементарному кальцию 500 мг; колекальциферол 5,0 мкг в виде концентрата колекальциферола 2,0 мг.
Показания к применению: Профилактика и лечение дефицита кальция и витамина D. Добавление кальция и витамина D в качестве вспомогательного средства при лечении остеопороза у пациентов с риском дефицита кальция и витамина D.
Противопоказания: Гиперчувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; тяжелые заболевания почек (Скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1.73м2); заболевания и/или состояния сопровождающиеся с гиперкальциемией и/или гиперкальциурией; камни в почках (нефролитиаз); гипервитаминоз D; дети в возрасте до 3 лет.
Способ применения и дозы: Таблетки принимают внутрь. Таблетки нужно разжевывать или рассасывать. Взрослые и пожилые пациенты: В качестве вспомогательной терапии при остеопорозе. Одна таблетка 2-3 раза в день. При дефиците кальция и витамина D. Одна таблетка 1-3 раза в день. Дети: Только при дефиците кальция и витамина D. Одна таблетка 1-2 раза в день.
Побочные действия: Реакции гиперчувствительности, такие как ангионевротический отек или отек гортани, гиперкальциемия и гиперкальциурия, молочно-щелочной синдром (частые позывы к мочеиспусканию; длительная головная боль; длительная потеря аппетита; тошнота или рвота; несвойственная усталость или слабость; гиперкальциемия, алкалоз и нарушения функции почек), запоры, диспепсия, метеоризм, тошнота, боль в животе и диарея, зуд, сыпь и крапивница.
Лекарственные взаимодействия: Тиазидные диуретики снижают выведение кальция с мочой, поэтому, в связи с повышенным риском гиперкальциемии, необходимо регулярно контролировать уровень кальция. Карбонат кальция может препятствовать абсорбции препаратов из тетрациклинового ряда при одновременном приеме(интервал времени после перорального приема карбоната кальция от двух до четырех-шести часов). Гиперкальциемия может повышать токсичность сердечных гликозидов во время лечения кальцием и витамином D. Пациентов необходимо наблюдать, проводить электрокардиограммы (ЭКГ) и контролировать уровень кальция в сыворотке. При одновременном приеме бисфосфонатов, следует принимать их как минимум, за один час до приема Кальций-Д3 Никомед, так как возможно снижение желудочно-кишечного всасывания. Эффективность левотироксина может понижаться при одновременном приеме кальция, из-за снижения абсорбции левотироксина. Между приемами кальция и левотироксина должно пройти, как минимум, четыре часа. Соли кальция могут снижать всасывание железа, цинка и ранелата стронция. Следовательно, препараты, содержащие железо, цинк или ранелат стронция, необходимо принимать, как минимум, за два часа до или после приема Кальций-Д3 Никомед.
Срок годности: 30 месяцев.
Условия отпуска из аптек: Без рецепта.
Производитель: Такеда АС, Норвегия.

Имеются противопоказания, необходимо проконсультироваться со специалистом.

Полная информация по показаниям, противопоказаниям, побочным действиям и взаимодействию с лекарственными средствами содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Takeda

Представительство "Takeda Osteurope Holding GmbH" в Республике Узбекистан.
Узбекистан, г. Ташкент, 100017, ул. А. Кадири, 23 А.
Тел. +(998 71) 230 20 91. Факс +(998 71) 230 20 96

Товар сертифицирован.



КАРДИОМАГНИЛ - низкодозовая комбинация ацетилсалициловой кислоты и гидроксида магния для первичной и вторичной профилактики тромбообразования.

☑ Специальные дозировки - 75 мг и 150 мг, соответствующие международным стандартам[1].

☑ Наличие антацида в составе таблетки защищает слизистую желудка и увеличивает приверженность к лечению[2].

1 Retrived from http //medi ru/doc/a/79card htm 2 Кропачева Е С Атмосфера Практические основы терапии ацетилсалициловой кислотой Новости кардиологии 2/2011 Retrived from http //www cardiomagnyl ru/spec/cardio/cardio6 aspx

Торговое название препарата: Кардиомагнил.
МНН: Ацетилсалициловая кислота + Магния гидроксид.
Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой.
Активное вещество: Ацетилсалициловая кислота 75 мг или 150 мг, Магния гидроксид 15,2 мг или 30,39 мг.
Показания к применению: Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, таких как тромбоз и острая сердечная недостаточность при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст). Профилактика повторного инфаркта миокарда и тромбоза кровеносных сосудов. Профилактика тромбоэмболии после хирургических вмешательств на сосудах (аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика). Нестабильная стенокардия.
Способ применения и дозы: таблетки проглатываются целиком, запивая водой. При желание таблетку можно разломить пополам, разжевать или предворительно растереть.
Побочное действие: Крапивница; отек Квинке; тошнота; изжога рвота; болевые ощущения в области живота; бронхоспазм; повышенная кровоточивость; головокружение; головная боль; бессонница.
Противопоказания: Повышенная чувствительность К АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВП; кровоизлияние в головной мозг; склонность к кровотечению (недостаточность витамина К, тромбоцитопения, геморрагический диатез); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВП; эрозивно-язвенное поражение желудочно кишечного тракта (в фазе обострения); желудочно-кишечное кровотечение; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин.); беременность (I и III триместры); период лактации; дефицит глюкозо -6-фосфатдегидрогенезы; одновременный прием с метотрексатом (более 15 мг в неделю); детский возраст до 18 лет.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При одновременной применении АСК усиливает действие метотрексата, гепарина и непрямых антикоагулянтов, дигоксина, инсулина.
Условие отпуска из аптек: Без рецептов врача.
Производитель: Такеда ГмБХ, Германия.
Имеются противопоказания, необходимо проконсультироваться со специалистом.

Полная информация по показаниям, противопоказаниям, побочным действиям и взаимодействию с лекарственными средствами содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.

Товар сертифицирован.

Takeda

Представительство "Takeda Osteurope Holding GmbH" в Республике Узбекистан.
Узбекистан, г. Ташкент, 100017, ул. А. Кадири, 23 А.
Тел. +(998 71) 230 20 91. Факс +(998 71) 230 20 96

йода обосновывается необходимостью возмещения потери интратиреоидного йода, которая развивается на фоне монотерапии L-тироксином.

Раннее выявление и адекватная коррекция гипотиреоза в преконцептуальном периоде, в процессе гестации, послеродовом периоде уменьшает развитие осложнений в 2–3 раза как со стороны материнского организма, так и со стороны плода.

Новорожденные от матерей с АИТ. При обследовании новорожденных от матерей с гипотиреозом выявлено 4, 5% врожденного гипотиреоза, 9% транзиторного гипотиреоза, 4, 5–18% детей родились недоношенными, у 16–21,5% отмечалась внутриутробная гипотрофия. Мертворождаемость у женщин с гипотиреозом в 2 раза выше, чем у здоровых. По данным Abalovich et all., 2002 установлена высокая частота развития врожденных пороков (6%), внутриутробной смерти (3%) новорожденных от матерей с гипотиреозом. Психоневрологические нарушения у детей, рожденных от матерей с гипотиреозом могут проявляться в широком диапазоне – от снижения интеллекта легкой степени до тяжелых форм кретинизма.

В Великобритании на протяжении многих лет учеными Mitchell M.L., Klein R.Z. обследовались дети, рожденные от матерей с гипотиреозом: на фоне медикаментозной терапии препаратом левотироксина натрия, при отсутствии лечения во время беременности и от здоровых матерей. Дети в группе матерей с нелеченным гипотиреозом имели IQ ниже нормы в 2–4 раза чаще.

В 2006 году в США была опубликована работа Tina o. Tan по изучению развития осложнений при беременности на фоне компенсированного гипотиреоза, где было подтверждено, что при адекватной компенсации гипотиреоза во время беременности риск развития осложнений со стороны матери и плода является минимальным.

Таблица 5.13.1

Исход беременности при компенсированном гипотиреозе [Tina o.Tan, 2006]

Исход беременности	Группа с гипотиреозом (%)	Группа контроля (%)	P
Преэклампсия	4,7	5,4	0,55
Гестационный диабет	5,4	4,4	0,33
Преждевременные роды <37 нед.	9,9	12,0	0,18
Отслойка плаценты	1,9	1,2	0,22
Вес новорожденного 2500 кг	8,3	9,8	0,30
Меконий	22,6	21,7	0,65
Маленький к сроку ребенок* < 5 %	4,5	7,2	0,04
Крупный к сроку ребенок > 95 %	8,3	8,6	0,82

* –тот факт, что в группе гипотиреоза родилось меньше маловесных к сроку детей, в дальнейшем был признан статистически незначимым во многих мультицентровых анализах

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таким образом, отсутствие своевременной йодпрофилактики и коррекции показателей тиреоидного статуса у беременных женщин способствует развитию врожденной патологии и осложнений течения неонатального периода.

Транзиторный неонатальный гипотиреоз (ТНГ), наблюдаемый у новорожденных от матерей с АИТ, проявляется транзиторной гипотироксинемией (понижение концентрации Т4, реже Т3) и гипертиреотропинемией (повышение уровня ТТГ в крови). Изменения функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы при неонатальном транзиторном гипотиреозе подобны тем, что наблюдаются при врожденном гипотиреозе (ВГ), но они имеют временный характер.

При ТНГ дефицит тиреоидных гормонов имеет место в конце беременности и в 1-ю неделю постнатальной жизни, т.е. именно в тот ответственный период формирования ЦНС, когда активно созревает кора головного мозга, идут процессы миелинизации нервных волокон, созревание нейронов, формирование мозжечка, что ведет в конечном итоге к развитию морфофункциональных нарушений в мембранах нейронов, проводящих путях мозга. В развивающемся мозге наблюдается дизонтогенез высших психических функций. Следствием этого является развитие умственной отсталости, задержка психофизического развития ребенка.

Внешний вид больных не изменен. Клинические симптомы транзиторного гипотиреоза у новорожденных и грудных детей неспецифичны: вялость, малоподвижность, гипорефлексия, пролонгированная желтуха, мраморность кожи, плохой аппетит и низкая прибавка массы тела. У некоторых из них возможно увеличение щитовидной железы. У детей с длительным снижением функции щитовидной железы в период постнатальной адаптации имеют место выраженные проявления гипоксии (низкая оценка по шкале Апгар при рождении, выраженный симптом дыхательных расстройств, нарушения со стороны ЦНС).

При оценке физического и психического развития новорожденных с ТНГ средний рост новорожденных был достоверно ниже среднего роста здоровых новорожденных (50, 3±2, 03 см против 52,5±2,3 см; р<0, 05). Отставание в росте у детей основной группы сохранялось в течение первых 6 месяцев жизни (в возрасте 6 месяцев рост детей с транзиторным гипотиреозом в среднем составил 65, 5±3, 0 см, в группе без ТНГ 67, 2±2,3 см). Также у детей обнаруживались признаки дисгармоничного развития в виде относительно больших размеров головы по отношению к росто-весовым показателям.

5.14. СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

Гипотиреоз – это синдром, развивающийся вследствие стойкого дефицита гормонов щитовидной железы в организме.

Различают первичный, вторичный и третичный гипотиреоз. При первичном (тиреогенном) гипотиреозе местом локализации патологического процесса является щитовидная железа, при вторичном – гипофиз, при третичном – гипоталамус. У абсолютного большинства больных (95 %) отмечается первичный гипотиреоз и лишь у 5% – вторичный и третичный.

Классификация

- **Первичный гипотиреоз**:
- Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани ЩЖ:

- **Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)**
- Послеоперационный гипотиреоз
- Пострадиационный гипотиреоз
- Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением ЩЖ
- Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением ШЖ
- Гипотиреоз на фоне новообразований ЩЖ
- Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:
- Эндемический зоб с гипотиреозом
- Спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов)
- Медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатиков и ряда других медикаментов)
- Зоб и гипотиреоз, развившиеся в результате потребления пищи, содержащей зобогенные вещества
- Гипотиреоз центрального генеза:
- Гипотиреоз гипофизарного генеза (вторичный)
- Гипотиреоз гипоталамического генеза (третичный)
- Гипотиреоз вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов (периферический).

По степени тяжести первичный гипотиреоз подразделяют на:

- субклинический – повышенный уровень ТТГ, при нормальном Т4
- манифестный – повышенный уровень ТТГ, при сниженном Т4

Частота субклинического гипотиреоза нарастает с возрастом и более характерна для женщин. Чаще всего протекает бессимптомно. Субклинический гипотиреоз ассоциируется с более высокими уровнями общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с пациентами с эутиреозом. Кроме того, субклинический гипотиреоз связан с повышенным риском развития сердечной недостаточности, атеросклероза, ИБС и сосудистой заболеваемости и смертности. Доказано, что субклинический гипотиреоз повышает риск выкидышей и других осложнений беременности.

Основной причиной дефицита тиреоидных гормонов являются:

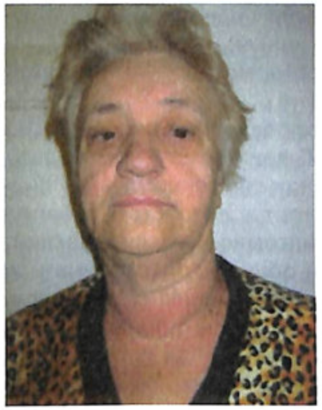
- аутоиммунный тиреоидит в 3-ей стадии;
- неверное консервативное лечение ДТЗ;
- дефицит йода в окружающей среде;
- хирургического и радиойодтерапии гипертиреоза, рака щитовидной железы, или доброкачественных узлов щитовидной железы.
- Лучевой терапии злокачественных новообразований области головы и шеи, включая лимфому
- Применение ингибиторов тирозинкиназы (ятрогенный гипотиреоз) – индуцирует гипотиреоз, снижая кровоснабжение железы и повышая активность дейодиназы 3 типа (усиливает деградацию Т4 и Т3).
- ***Причиной центрального гипотиреоза является недостаточная продукция биоактивного ТТГ в связи:***
- С опухолью в гипофизе или гипоталямусе (включая и краниофарингиому)
- Воспалительной (лимфоцитарный или гранулематозный гипофизит) или инфильтративной болезнью

- Геморрагический некроз (синдром Шихана)
- Хирургическое или лучевой лечение гипофизарной или гипоталямической патологии
- Редкий вариант центрального гипотиреоза – при гемангиомах и др.опухолях происходит экспрессия дейодиназы типа 3 – consumtivehypothyroidism

От тяжести гипотироксинемии беременных зависит тяжесть ментальных нарушений у потомства.

Клиника. Заболевание развивается медленно, постепенно. Самой ранней жалобой больных гипотиреозом является плохая переносимость низкой температуры – зябкость. В противоположность пациентам с тиреотоксикозом они тепло одеваются, кутаются, ночью спят под несколькими одеялами.

Больных беспокоят также слабость, утомляемость, сонливость, снижение памяти. Они отмечают боли в мышцах и суставах, запоры, прибавку в весе, сухость кожи, одышку, отечность.



Лицо больной микседемой



Больная многоузловым зобом 5 степени и гипотиреозом тяжелой степени

Характерный вид имеет лицо больного: мимика бедна, невыразительна. Лицо одутловато, отечно, маскообразно, черты лица грубые, нос утолщен, щеки дряблые, отвисшие. Отечные подушечки вокруг глаз, припухшие верхние и нижние веки почти закрывают глазную щель. Блеск глаз отсутствует. Цвет кожи бледный, восковидный, иногда с синюшным оттенком. Выражение лица сонное, взгляд тупой, безжизненный.

Наблюдаются увеличение и отечность языка с вдавлениями от зубов по его краям. Артикуляция нарушена, речь больного невнятная, замедленная. Речь замедляется также вследствие торможения центральных нервных процессов. Из-за отечности слизистой оболочки гортани и голосовых связок голос становится низким, хриплым. Набухание слизистой оболочки носа нарушает носовое дыхание. Отек слухового нерва, евстахиевой трубы, барабанной перепонки и других образований слухового аппарата вызывают ухудшение слуха, что заставляет больного обратиться к ЛОР-специалисту.

Отмечается отечность в надключичной области, на тыльной поверхности кистей и стоп. Пальцы рук становятся грубыми и толстыми. Утолщены предплечья и голени. К этому присоединяется припухлость боковых частей шеи, что вместе с избыточной массой тела придает больному приземистый вид. Масса тела увеличена из-за задержки жидкости в организме.

Кожа отличается крайней сухостью. На ощупь она грубая, шероховатая, шелушащаяся, толстая, холодная, на вид – бледная, с желтоватым оттенком. Изменения кожи обусловлены недостаточностью ее кровоснабжения, а желтый оттенок – избытком каротина (предшественника витамина А, синтез которого нарушен).

Отеки больных гипотиреозом имеют своеобразный характер. Они плотновато-тестоватой консистенции. В отличие от сердечных или почечных отеков они не дают углубления при надавливании пальцем. Это объясняется тем, что они возникают не вследствие задержки воды в подкожной клетчатке, а вследствие скопления муциноподобного (слизеобразного) вещества. Само слово «микседема» в переводе на русский язык означает «слизистый отек». Микседематозный отек представляет собой внеклеточное отложение мукополисахаридов, резко увеличивающих гидрофильность тканей. Гипотиреоз сопровождается накоплением муцинозной жидкости в полостях тела (в грудной клетке, околосердечной сумке, брюшной полости).

В большинстве случаев изменены придатки кожи. Волосы отличаются ломкостью и сухостью, они тусклые, тонкие, легко выпадают, медленно растут. Выпадение волос иногда до неузнаваемости изменяет наружность больных, в некоторых случаях больные теряют брови, ресницы, бороду. Характерно выпадение волос наружной части бровей (симптом Хертохе).

Такие же изменения могут поражать и ногти: они становятся тонкими, ломкими, с поперечной или продольной исчерченностью. Зубы крошатся и выпадают, десны кровоточат.

Щитовидная железа при гипотиреозе может быть самых различных размеров – от аплазии до большого зоба, иногда с узлами в ее ткани.

Гипофункция щитовидной железы очень рано проявляется нарушением функции ***центральной нервной системы***, и прежде всего психики больного: снижается интеллект, интерес к окружающему, ухудшается память. Появляются быстрая психическая утомляемость, апатия, повышенная потребность в сне, неадекватная раздражительность, беспокойство. Лишенные аффектов, без интереса к событиям окружающей жизни больные пребывают в своеобразном летаргическом состоянии, «спячке», им даже надо напоминать о еде и питье. На энцефалограмме отмечается снижение биоэлектрической активности мозга.

Изменения периферической нервной системы проявляются радикулитами, парестезиями (мурашки по коже). Сухожильные рефлексы снижены, вялые. Регистрация ахиллова рефлекса (рефлекса пяточного сухожилия) дает характерную кривую, которая может служить диагностическим признаком гипотиреоза.

При гипотиреозе может развиться миопатия с увеличением или уменьшением объема мышц. Гипертрофированные (увеличенные в объеме) мышцы плотны на ощупь, иногда болезненны. В начальный период заболевания мышечная сила может быть увеличена, в последующем отмечаются утомляемость и слабость

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

мышц. Атрофическая форма гипотиреоидной миопатии характеризуется слабостью мышц.

Нарушается терморегуляция, понижается температура тела. Гипотермия является следствием низкого основного обмена и неадекватного образования тепловой энергии.

Сердечно-сосудистая система. Больные со сниженной функцией щитовидной железы жалуются на сердце, и нередко обращаются к кардиологу. В сердечной мышце, как и в других тканях, снижен уровень обменных процессов, уменьшено потребление кислорода миокардом, имеется отек мышечных волокон, в околосердечной сумке может накапливаться жидкость.

Снижение обменных процессов в периферических тканях уменьшает требования к сердечной мышце, и в соответствии с этим уменьшается работа сердца: снижается сердечный выброс, уменьшается скорость кровотока. Уменьшается также объем крови, циркулирующей в сосудистом русле. Пульс замедлен до 60–40 ударов в минуту. Тоны сердца глухие. Артериальное давление может быть нормальным, пониженным или умеренно повышенным.

При специальных исследованиях (электрокардиография, рентгенологическое исследование) обнаруживают малый вольтаж зубцов ЭКГ, вялые, поверхностные сокращения сердца при рентгеноскопии. Аритмии сердца наблюдаются редко, чаще обнаруживают нарушения проводимости.

При гипотиреозе, особенно у больных среднего и пожилого возраста, часто возникает выраженный атеросклероз с развитием ишемической болезни сердца. Лечение тиреоидными гормонами может усилить проявления стенокардии, поскольку при этом увеличивается потребность миокарда в кислороде. У больных гипотиреозом повышается активность в крови сердечных ферментов, в частности креатинфосфокиназы, что может привести к гипердиагностике инфаркта миокарда.

Микседема во многих отношениях напоминает картину декомпенсированной недостаточности сердца. Однако, по мнению многих клиницистов, сердечная недостаточность в случаях неосложненной микседемы встречается редко (если вообще встречается) и может иметь место при сопутствующей артериальной гипертензии или после инфаркта миокарда.

Желудочно-кишечный тракт. Больные гипотиреозом отмечают снижение аппетита, тошноту, упорные запоры, сопровождающиеся вздутием живота, что связано с понижением двигательной активности кишечника. Иногда у больных возникает паралич кишечника, который может быть принят за кишечную непроходимость.

При микседеме выявляются морфологические изменения слизистой оболочки желудка в виде атрофии и отечности. Двигательная и секреторная деятельность желудка снижены, наблюдается гипо- и ахлоргидрия (снижение или отсутствие в желудочном соке соляной кислоты).

Органы дыхания. Существенных нарушений функции органов дыхания нет, но больные гипотиреозом склонны к простудным заболеваниям верхних дыхательных путей и пневмонии (воспалению легких). Пневмония протекает обычно вяло, без повышения температуры. Частые острые респираторные инфекции обусловлены сниженной реактивностью организма. При инструментальном исследовании выявляется уменьшение жизненной емкости легких.

Мочевыделительная система. Нарушение функции почек при тяжелом гипотиреозе проявляется снижением клубочковой фильтрации. При нагрузке жидкостью почки не способны увеличивать количество выделяемой мочи.

Кровь. У больных гипотиреозом достаточно часто выявляется анемия. Нарушение всасывания железа в кишечнике часто приводит к развитию гипохромной железодефицитной анемии. Гипотиреоз нередко сочетается с пернициозной (B12-дефицитной) анемией. Число лейкоцитов и тромбоцитов не изменено. При гипотиреозе снижены поглощение радиоактивного йода щитовидной железой, уровень связанного с белком йода. Содержание тироксина и трийодтиронина в крови ниже нормы, уровень тиреотропного гормона гипофиза повышен (при первичном гипотиреозе).

Эндокринная система. Помимо типичной картины, отражающей сниженную функцию щитовидной железы у больных гипотиреозом отмечают снижение функции надпочечников. В большинстве случаев отмечаются и расстройства со стороны половой сферы, которые проявляются в виде ослабления полового влечения. Репродуктивная способность при гипотиреозе снижена.

У женщин нарушается менструальный цикл, менструации могут быть обильными и длительными (меноррагии) или, наоборот, скудными, реже наблюдается их отсутствие (аменорея). При тяжелой форме гипотиреоза наступает бесплодие, бывают выкидыши и мертворождения.

У мужчин наблюдается расстройство сперматогенеза, снижение потенции вплоть до импотенции.

Имеется ряд заболеваний ассоциированные с гипотиреозом

Аутоиммунные заболевания

- Сахарный диабет типа 1
- Пернициозная анемия
- Болезнь Аддисона
- Миастения гравис
- Целиакия
- Ревматоидный артрит
- Системная эритематозная волчанка
- Лимфома щитовидной железы

Множественные аутоиммунные эндокринопатии (МАЭ) типа 1 и 2

МАЭ типа 1: гипопаратиреоз, болезнь Аддисона, мукокутанный кандидоз (в результате мутации в аутоиммунном регуляторе гена – AIRE), аутоиммунный тиреоидит (в 10–15%)

- МАЭ типа 2: болезнь Аддисона, аутоиммунный тиреоидит, СД типа 1 (известный как синдром Шмидта)

При наличии надпочечниковой недостаточности диагноз субклинического гипотиреоза ставится после терапии глюкортикоидами т.к. наличие нелеченой надпочечниковой недостаточности приводит к повышению ТТГ.

Диагностика. 99, 97% тироксина связан с белком (большая часть связан с тироксин связывающим глобулином – TBG, и в меньшей степени с транстеритином или Т4связывающим преальбумином и альбумином). Имеется ряд факторов влияющих на связывание Т4 белком.

Для определения тиреоидного статуса используется свободный Т4 (fT4). Для установления диагноза гипотиреоза определение Т4 является первичным. Также

этот тест остается первичным при хирургическом или изотопном лечении тиреотоксикоза, т.к. уровень ТТГ остается низким от нескольких недель до нескольких месяцев после лечения тиреотоксикоза.

У беременных в первом триместре рекомендуется определение общего Т4(т.к. при беременности меняются сывороточные протеины, а определение FT4 будет показывать результаты ниже, чем референсные значения у не беременных. Более того не установлены референсные значения FT4 специфичные для триместров, а также для методов.

Факторы влияющие на связывание Т3 и Т4 в сыворотке

Повышенный TBG	Сниженный TBG	Ингибиторы
Наследственные	наследственные	салицилаты
Беременность	андрогены	фуросемид
Неонатальный статус	анаболические стероиды	свободные жирные кисл
Эстрогены	глюкокортикоиды	фенитоин
Гепатит	тяжелая болезнь	карбамазепин
Порфирия	печеночная недостаточность	нестероидные противовоспалительные препарата
Героин	нефроз	
Методон	никотиновая к-та	гепарин
5-флюрорацил		
Селективныемодуляторы эстроген рецепторов (тамоксифен,ралоксифен)		

99, 7% трийодтиронина также связан с белком. Определение FT3 не рекомендуется. (использование FT3 также как и ТТ3 ограничено т.к. оставшаяся часть ткани щитовидной железы стимулируется повышенным ТТГ- стимулируется дейодиназой типа 2. Более того, уровни Т3 снижены при отсутствии патологии щитовидной железы из-за сниженной конверсии Т4 в Т3.

Причины неверного истолкования уровня сывороточного ТТГ:

В течение дня уровень ТТГ меняется от 40–50%

- Уровень ТТГ самый низкий в позднее послеобеденное время и самый высокий через час после сна.
- По различным исследованиям верхняя граница нормы ТТГ равна 4, 5mIU/L. Легкое повышение уровня ТТГ у престарелых (>80лет) является нормой и отражает возраст. Референсные значения ТТГ могут быть расширены с увеличением возраста.
- У госпитализированных больных с острым заболеванием уровень ТТГ может быть ниже 0, 1mIU/L в комбинации с субнормальными уровнями fT4, особенно при назначении допамина, глюкокортикоидов.
- Уровень ТТГ может повысится до 20mIU/L у выздоравливающих пациентов с нетиреоидной патологией.

- Уровень ТТГ падает, иногда ниже 0, 1mIU/L в первом триместре беременности в связи со стимулирующим эффектом хорионического гонадотропина и возвращается к норме во втором триместре беременности.
- Пациенты с нервной анорексией имеют низкий ТТГ и низкие уровни fT4.
- Пациенты с нефункционирующей аденомой гипофиза с центральным гипотиреозом имеют слегка повышенный уровень ТТГ (6–7mIU/L) благодаря секреции биоактивных изоформ ТТГ

Типы и свойства дейодиназ йодтиронинов

Типы дейодиназ (Д)	Д1	Д2	Д3
Субстраты	рТ3>Т4>Т3	Т4>Т3	Т3>Т4
Распределение по тканям	Печень, почки, скелетные мышцы, ЩЖ	Головной мозг, гипофиз	Головной мозг, плацента, ткани плода
Функция	образование Т3пл	Местная Т3	Разрушение Т3
Гипотиреоз	снижается	повышается	снижается
Гипертиреоз	повышается	снижается	повышается

Антитела к тиреопероксидазе (TPOAb) должны определяться для оценки пациентов с субклиническим гипотиреозом. При позитивных антителах к тиреопероксидазе гипотиреоз может развиться с частотой 4, 3% в год, в то время как при отрицательных TPOAbc частотой 2,6% в год. Следовательно, наличие позитивныхTPOAb может или не может повлиять на принятие решения о лечении.

При мониторировании L-тироксин терапии рекомендуется оценка FT4 сыворотки дополнительно к ТТГ.

Для установления диагноза гипотиреоза не рекомендуется определение ТТ3 или fT3 в сыворотке.

При центральном гипотитреозе рекомендуется определение FT4 или индекс FT4, но не ТТГ, для установления диагноза и мониторинга лечения.

При установленном гипотиреозе контроль уровня ТТГ проводится каждые 4–8 недель после инициации лечения, а также при смене дозировки. После подбора адекватной дозы уровень ТТГ определяется через 6, а затем через 12 месяцев, если клинически нет иных показаний.

Каждая лаборатория должна иметь референсные значения верхней границы нормы для третей генерации наборов ТТГ.

Нормальные референсные значения ТТГ меняются с возрастом.

При отсутствии референсных возрастных значений ТТГ в йодобеспеченном регионе, верхней границей нормы принять за 4, 12mIU/L, а нижнюю – 0, 45mIU/L.

У женщин детородного возраста с уровнем ТТГ между 2,5mIU/L и верхней границей референсного значения данной лаборатории в первом триместре беременности или планировании беременности. При беременности должны быть триместр специфические референсные значения. При их отсутствии рекомендуется: для первого триместра–2,5 mIU/L, для второго триместра–3, 0 mIU/L, для 3-го триместра – 3, 5 mIU/L.

Пациентам с уровнем ТТГ выше чем 10mIU/L рекомендуется назначить терапию L- тироксином (считается, что у этих пациентов повышен риск сердечной недостаточности, кардиоваскулярной смертности).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

У беременных женщин или планирующих беременность, если имеется позитивный TPO-Ab или ранее был позитивным, особенно, если в анамнезе имеется выкидыш или гипотиреоз, у женщин детородного возраста, если они беременны или планируют беременность, если имеются позитивные антитела к ТПО или имелся в анамнезе при уровне ТТГ выше 2,5 mIU/L или при таких же показателях, если они не получают L-T4 терапию, необходимо мониторировать в первые 20 недель беременности на развитие гипотиреоза.

Лечение синдрома гипотиреоза. Основным методом лечения является заместительная терапия гормонами щитовидной железы, то есть введение в организм недостающих гормонов. Гипотиреоз при эндемическом зобе достаточно компенсировать йодсодержащими препаратами.

Для лечения применяют оба гормона щитовидной железы – тироксин и трийодтиронин.

В настоящее время имеется достаточно большой выбор синтетических препаратов тиреоидных гормонов, эффективных и безопасных: левотироксин (L-тироксин), трийодтиронин, комбинированные препараты (тиреокомб, тиреотом), содержащие оба гормона.

Препаратом выбора для лечения гипотиреоза является L-тироксин. Адекватность заместительной терапии оценивается, с одной стороны, с помощью клинических симптомов (отсутствие признаков гипо- и гипертиреоза), с другой – данных биохимического исследования крови и гормонального статуса (нормальный уровень ТТГ, тиреоидных гормонов, холестерина и др.).

Прием L- тироксина должен быть за 30–60 минут до завтрака или перед сном через 4 часа после последнего приема пищи.

Таблетки тироксина необходимо хранить при температуре 20–25С, предохранять от света и влажности и не мешать действующее вещество с наполнителями, влияющими на свойства, а также с лекарствами мешающими их всасыванию.

Начальные дозы тиреоидных гормонов назначают в зависимости от степени тяжести тиреоидной недостаточности, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний. У большинства больных первичным гипотиреозом эффективной компенсации заболевания можно достичь назначением тироксина в дозе около 1,6–1,8 мкг/кг веса ежедневно утром за 20–30 минут до завтрака. При значительном ожирении и у пожилых пациентов начальная доза L-тироксина 25 мкг/сут с постепенным повышением под контролем субъективных данных и показателей гемодинамики. Адекватной дозе соответствует поддержание уровня ТТГ в интервале 0, 2–2,5 мЕд/л. Контроль уровня ТТГ – через 3 месяца после начала терапии и ежегодно после подбора дозы.

Доказательная база не поддерживает использование комбинированной терапии тироксина с трийодтиронином. Не рекомендуется использование комбинированной терапии тироксинастрийодтиронином у беременных и планирующих беременность женщин. При инициации терапии у молодых здоровых взрослых с клиническим гипотиреозом начальная доза может составлять полноценную дозу. При инициации терапии у пациентов старше 50–60 лет проявлений коронарной болезни можно начинать с дозы 50 мкг тироксина

У пациентов с субклиническим гипотиреозом начальная доза тироксина может быть ниже чем при явном гипотиреозе. В зависимости от степени повышения ТТГ может рассматриваться доза 25–75мкг и далее титруется в зависимости от лабораторных показателей.

Если гипотиреозу сопутствует надпочечниковая недостаточность, лечение глюкокортикоидами предшествует терапии тироксином.

Во время беременности дозу тироксина увеличивают или первоначальную дозу тироксина комбинируют с препаратами йода (200–300 мг, индивидуально). При лечении беременных женщин целевыми значениями ТТГ в зависимости от триместра должны быть:

- в первом триместре – 2,5mIU/L
- во втором триместре – 3mIU/L
- в третьем – 3, 5mIU/L

ТТГ матери должно мониторироваться каждые 4 недели в первой половине беременности и по крайней мере один раз между 26 и 32 неделями гестации. Доза тироксина подбирается по показателям ТТГ.

В период лактации сохраняется исходная доза препаратов. После прекращения грудного вскармливания женщина должна быть осмотрена эндокринологом и соответственно показателям тиреоидного статуса проводится его коррекция.

При лечении больных гипотиреозом и кардиальной патологией, а также пациентов старше 55 лет, которые могут страдать ишемической болезнью сердца без клинической симптоматики или другими заболеваниями (гипертоническая болезнь), следует проявлять большую осторожность. У этой группы больных могут возникать побочные эффекты.

Известно, что тиреоидные гормоны повышают артериальное давление, увеличивают частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда. При этом увеличивается потребность миокарда в кислороде, доставку которого не могут обеспечить склерозированные сосуды.

При гипотиреозе аутоиммунного генеза наряду с тиреоидными препаратами назначают глюкокортикоиды перорально (преднизолон 30–40 мг/сут 2–4 недели по снижающей схеме) или лимфатически (по 3-х дневной ступенчатой схеме) в проекции trigonum caroticum. Глюкокортикостероиды подавляют реакцию антиген-антител и уменьшают синтез антител к ткани щитовидной железы.

Иммуномодуляторы (тимоген, Т-активин, тималин, тимоптин, иммуномодулин): назначают 10 инъекций на курс по схеме.

Принципы лечения «центрального» (вторичного и третичного) гипотиреоза те же, что и первичного, но контроль эффективности лечения основывается на определении уровня не тиреотропного гормона, а тироксина в крови. Лечение чаще всего пожизненное.

Профилактика гипотиреоза сводится к профилактике тех состояний, которые приводят к его развитию, – аутоиммунного тиреоидита, дефицита йода в организме и т.д.

Тиреоидные гормоны не должны применяться на основании симптомов предполагающих гипотиреоз без биохимического подтверждения диагноза.

Тиреоидные гормоны не должны использоваться для лечения ожирения при эутиреозе.

5.15. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Врожденный гипотиреоз – самое частое и самое тяжелое эндокринное нарушение у новорожденных, одной из причин которого может быть некомпенсированный гипотиреоз и йоддефицитные состояния матери во время беременности. Вызванные им нарушения, прежде всего касающиеся умственного развития вплоть до кретинизма, необратимы, если не начато своевременное лечение.

- Клинические признаки ВГ у новорожденных от матерей с АИТ в фазе гипотиреоза, не получавших лечения в период гестации:
- Большая масса тела при рождении (больше 4 кг);
- Безразличие к приему пищи и жидкости;
- Слабовыраженный или отсутствующий сосательный рефлекс;
- Усталость, утомляемость, слабость, замедленные рефлексы, сонливость;
- Мышечная слабость;
- Затянувшаяся желтуха;
- Нарушение скелетообразования;
- Редкий пульс (брадикардия);
- Запоры, снижение аппетита, затруднения глотания, метеоризм;
- Утолщение ногтей, сухость кожи;
- Сухая бледная холодная на ощупь кожа;
- Пупочная грыжа (иногда);
- Позднее отпадание пупочного канатика;
- Увеличение языка, отёки лица, век

Заместительное (пожизненное) лечение гормонами щитовидной железы следует начинать как можно раньше. От того, насколько рано начато лечение, зависит очень многое и, в первую очередь, умственное развитие ребенка. Лечение возможно только препаратами гормонов щитовидной железы, используется, в первую очередь, L-тироксин. Дозы L-тироксина для лечения гипотиреоза у детей:

- доношенные новорожденные – 50 мкг в день;
- недоношенные новорожденные – 25 мкг в день;
- первые 6 мес жизни – 8–10 мкг/кг/сут;
- вторые 6 мес. жизни – 6–8 мкг/кг/сут;
- начиная со 2-го года жизни – 100 мкг/1 м^2 поверхности тела.



Рис. 5.15.1. Внешний вид детей с врожденным гипотиреозом

Контроль за лечением осуществляется по оценке клинической картины, веса, общего и психического развития, уровня ТТГ. Время, за которое уровень ТТГ приходит в норму, сильно варьирует и составляет от 26 до 100 недель (в среднем – 54 недели).

Исследования показывают, что раннее лечение предотвращает умственную и физическую задержку развития почти в 100% случаев. Проблема состоит в том, что если уровень тироксина сыворотки крови крайне низкий (менее 40 нмоль/л), то IQ снижается приблизительно на 10 пунктов. Но, конечно, показатель IQ зависит также от родителей.

К признакам передозировки L-тироксинаотносятся поносы, потливость, учащение пульса (тахикардия), беспокойство, психическая неуравновешенность, потеря веса, иногда – выпадение волос и слишком быстрый рост.

Ведение детей с врожденным гипотиреозом

Клиническое и лабораторное обследования (рост, развитие ЦНС, психическое развитие, ТТГ, общий или свободный Т4):

через 1 и 4 нед после начала лечения,

каждые 1–2 мес в течение первого года,

каждые 2–3 мес в течение второго и третьего года.

Цель обследования и лечения:

поддерживать уровень общего Т4 в сыворотке в пределах 10 – 16 мкг%,

поддерживать уровень ТТГ в сыворотке < 4, 0 мМЕ/л, не допуская повышения уровня общего Т4 и тиреотоксикоза.

Рентгенографическая оценка костного возраста:

ежегодно.

Пробы на психомоторное развитие и интеллект:

Первая – в 1–1,5 года,

Повторная – в 5 лет, при необходимости – раньше

5.16. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Этиология. Подострый тиреоидит (ПТ) – аутоиммунно-вирусное, генетически детерминированное заболевание щитовидной железы, чаще развивающееся после паротита, аденовирусных инфекций. Заболевание впервые описано в 1904 г французским патологоанатомом де Кервеном. Взгляды на причины развития ПТ разноречивы и остаются дискутабельными до сих пор. Наличие антигенов HLABw35, HLADR35 свидетельствует в пользу генетически детерминированной предрасположенности к ПТ. Распространенность патологии среди заболеваний щитовидной железы составляет 1–15%. Рецидив заболевания наблюдается в 4–14% случаев спустя 6–21 год, ранние рецидивы встречаются у 22% больных.

Анализ имеющихся литературных данных позволил нам разработать схему возможных факторов развития ПТ.

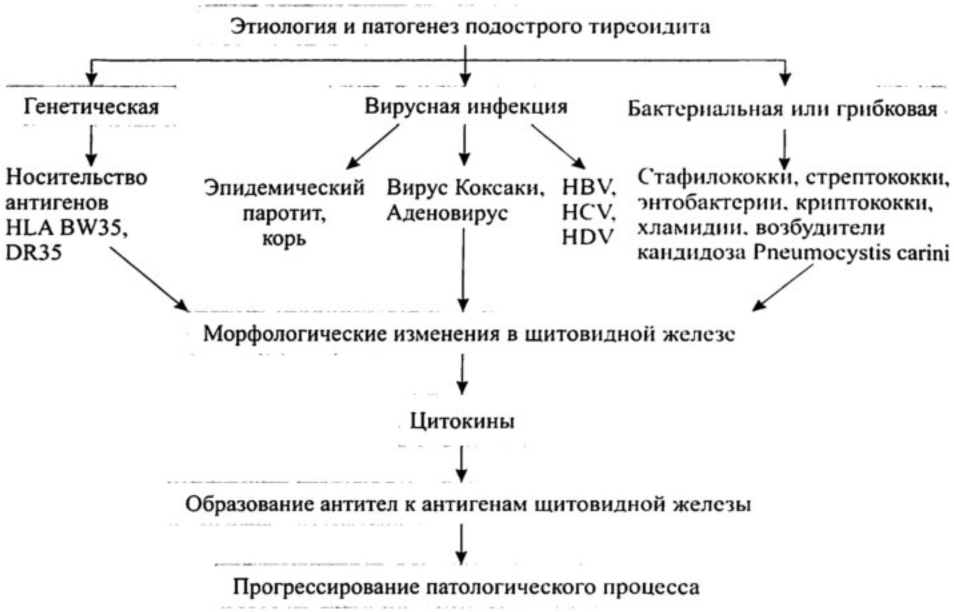
Наличие очагов хронической инфекции в области носоглоточного лимфоидного кольца может рассматриваться в качестве дополнительного фактора для развития болезни.

Кроме того, в возникновении ПТ могут участвовать:

- разнообразные бактериальные и грибковые агенты – стафилококки, стрептококки, энтобактерии, криптококки, Pneumocystis carini, хламидии, возбудители кандидоза;

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- цитокины, которые продуцируются в щитовидной железе внутри-тиреоидными воспалительными клетками, в частности, лимфоцитами, а также непосредственно фолликулярными клетками железы и могут действовать каскадно, чтобы расширить аутоиммунный процесс.



Цитокины усиливают воспалительную реакцию при подостром тиреоидите, стимулируя как Т-, так и В-клетки, и как следствие – продукция антител к антигенам щитовидной железы и повреждение ткани.

Патогенез. Анализ литературы позволил нам выделить следующие стадии морфологических изменений в щитовидной железе:

- Ранняя стадия характеризуется экссудацией, гиперемией, расширением сосудов, отеком, набуханием эпителиальных клеток.
- Промежуточная стадия морфологически проявляется разрывом фолликулов и поступлением коллоида и структурных элементов в перифолликулярное пространство. Происходит инфильтрация лимфоцитами, макрофагами, гигантскими клетками, сопровождающаяся образованием антител к антигенам щитовидной железы, поступившим в кровоток в результате деструкции тироцитов. В данной фазе развития болезни морфологический процесс соответствует аутоиммунному, но иммунные реакции являются вторичными, так как они развиваются в ответ на первичное воздействие на тироциты вирусповреждающего фактора. В рассматриваемом случае иммунные изменения могут быть временными.
- Конечная стадия патогенетического процесса характеризуется развитием фиброза, рубцеванием, что соответствует аутоиммунным процессам.

Иммунологические аспекты. Деструкция тироцитов, которая развивается во второй стадии патологического процесса, сопровождается поступлением

в циркуляцию аутоантигенов щитовидной железы: коллоида, микросомальной фракции, ядерного компонента, тиреоглобулина. Ответная реакция характеризуется образованием аутоантител по отношению к компонентам тироцита. В разгар болезни у больных ПТ наблюдаются существенные изменения в Т и В-системе иммунитета, проявляющиеся достоверным снижением процентного содержания и функциональной активности Т-лимфоцитов, повышением уровня основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA) и титра антител к тиреоглобулину.

Таким образом, у больных ПТ отмечаются изменения как клеточного, так и гуморального иммунитета. Использование иммунологических тестов значительно облегчит диагностику заболевания и выбор тактики лечения.

Диагноз и дифференциальная диагностика подострого тиреоидита основывается на данных анамнеза, клиники, лабораторных и инструментальных методах исследования:

Дифференциальная диагностика тиреоидита де Кервена. Подострый тиреоидит. Наличие четкой связи с перенесенной инфекцией, повышение температуры тела, резкое увеличение СОЭ. Поглощение I131 снижено. На УЗИ щитовидной железы выявлено увеличение долей (или одной доли), наличие единичных или множественных различных гипоэхогенных участков неправильной формы с неровными фестончатыми контурами, однородной внутренней эхоструктуры. Биопсия – гигантские многоядерные клетки на фоне оксифильного вещества.

Аутоиммунный тиреоидит. *Общие признаки*: незначительное увеличение размеров ЩЖ, чувство дискомфорта, сдавление шеи, неприятные ощущения при глотании, болезненность при пальпации ЩЖ.

Отличия: наличие среди других членов семьи аутоиммунных заболеваний; увеличение титра антител к различным компонентам ЩЖ; на УЗИ размеров долей, перешейка, снижение эхогенности различной степени, диффузная неоднородность от мелко- до грубозернистой вследствие гипоэхогенных участков различного диаметра; поглощение I131 повышено или в пределах нормы; биопсия – лимфоплазмоцитарная инфильтрация.

Диффузный токсический зоб. Общие признаки: тахикардия, потливость, тремор рук, увеличение ЩЖ, повышение уровня Т4 в крови. *Отличия*: отсутствие болезненности в ЩЖ, нормальные температура тела и СОЭ; прогрессирование симптомов тиреотоксикоза; на УЗИ увеличение размеров ЩЖ, неравномерные изменения эхогенности с очагами ее снижения; поглощение I131 повышено; в большинстве случаев изменения со стороны глаз – расширение глазных щелей, положительные симптомы Грефе, Мебиуса, Кохера и др.

Острый гнойный тиреоидит. *Общие признаки*: острое начало, боли в области шеи, иррадиация в уши, повышение температуры тела, болезненность ЩЖ при пальпации. *Отличия*: связь с бактериальной инфекцией; наличие признаков нарастающей общей интоксикации; лейкоцитоз с увеличением палочкоядерных нейтрофилов, повышение СОЭ; более выраженная интенсивность общих и местных признаков заболевания, наличие флюктуации при пальпации ЩЖ; при пункционной биопсии ЩЖ – наличие гнойного содержимого в пунктате.

Рак щитовидной железы. *Общие признаки*: неравномерность увеличения размеров ЩЖ и выраженная плотность. *Отличия*: отсутствие клинических признаков воспаления; на УЗИ эхографические признаки очаговых или диффузных изменений в ЩЖ (гипо-, изо-, гипер- или смешанная эхогенность, неровные буг-

ристые контуры, «прорыв капсулы»), указывающие на возможность их злокачественного характера; биопсия диагностирует различные формы рака ЩЖ; неэффективность проводимой терапии.

Диагностика подострого тиреоидита де Кервена

Метод исследования	Характеристика
Жалобы	Общее недомогание, повышение температуры, дискомфорт при глотании, боли в области ЩЖ с иррадиацией в уши и затылок
Анамнез	Простуда, ангина, грипп, ОРЗ, переохлаждение, ларингит, тонзиллит
Осмотр	При пальпации увеличение ЩЖ, локальные болезненные уплотнения, лимфоузлы не увеличены. Степень увеличения ЩЖ оценивают пальпаторно по классификации, рекомендованной ВОЗ.
Общий анализ крови	Лейкоцитоз, резко увеличенный СОЭ
Биохимический анализ крови	Снижение уровня альбуминов (N 56,6-66,8%) и повышение глобулинов(N 3,0-5,5%)
Радиоиммунный	Уровень ТТГ в норме, иногда ниже нормы, повышение содержания Т3, Т4
ЭКГ	Метаболические изменения в миокарде, гипертиреоз - тахикардия, эутиреоз - норма
Рефлексометрия (N 0,22-0,27 сек)	При гипертиреозе время рефлекса Ахиллова сухожилия сокращено, при эутиреозе – норма, при гипотиреозе – удлинено.
УЗИ	Равномерное снижение эхогенности
Биопсия	Гигантские многоядерные клетки на фоне оксифильного вещества, коллоида, полибластов
Иммунологический	Нарушения Т-клеточного звена иммунитета

Клиническая картина. По клиническому течению выделяют 2 типа ПТ:
1) острое течение;
2) подострое течение.

Стадии развития подострого тиреоидита де Кервена

Стадии		
	1	**Гиперфункции** – в начале заболевания наблюдаются явления тиреотоксикоза, в сыворотке крови повышен уровень Т3 и Т4, снижен захват I^{131}
		Переходная – возможны признаки гипер- или гипофункции
	2	**Гипофункции** – развивается транзиторный, явный или скрытый гипотиреоз, связанный с деструкцией фолликулярного эпителия и развитием аутоиммунных процессов
		Восстановительная – функция щитовидной железы постепенно восстанавливается

У большинства больных в начальной стадии заболевания наблюдаются явления тиреотоксикоза: общий гипергидроз, тахикардия, симметричный мелкоразмашистый тремор вытянутых пальцев рук, потеря в весе, эмоциональная лабильность и др.

Развитие этой симптоматики обусловлено разрушением клеток щитовидной железы в результате патологического процесса, что приводит к высвобождению тиреоглобулина и избытка тиреоидных гормонов из поврежденных фолликулов в кровь.

Клиническое течение тиреоидита де Кервена

Острое. С ярко выраженной воспалительной реакцией в ЩЖ. Внезапное начало с резкой болью в области шеи, головной болью. Повышение температуры тела до 39-40°

Подострое. Медленно прогрессирующая, подобная хроническому тиреоидиту. С постепенным развитием увеличения щитовидной железы, нерезким болевым синдромом. Субфебрильная температура, рецидивирующие течение.

Характерные симптомы

Общие. Значительное повышение температуры тела; ознобы; общая слабость, потливость; головная боль; Явления тиреотоксикоза у большинства в начальном периоде заболевания: раздражительность, потливость, чувство жара, сердцебиение, похудание горячая, влажная, гиперемированная, эластичная кожа, блеск глаз, тремор пальцев вытянутых рук.

Местные. Интенсивные боли в области ЩЖ с иррадиацией в затылок, нижнюю челюсть, уши, задние отделы шеи, глотку; усиление боли при поворотах головы, глотании, жевании; диффузное увеличение ЩЖ с локальными болезненными уплотнениями, отсутствие увеличения регионарных лимфоузлов

Длительность заболевания при острой форме составляет от нескольких недель до 1–2-х месяцев, при подострой форме – 3–6 месяцев.

Наблюдающийся в острой фазе заболевания гипертиреоз носит транзиторный характер. В этой фазе у некоторых больных выявляется умеренный нейтрофильный лейкоцитоз или лимфоцитоз, у большинства больных – повышение СОЭ до 40–60 и даже до 80 мм/час.

Во второй стадии вследствие резкого снижения секреции ТТГ у большинства больных развивается субклинический или явный гипотиреоз, который носит транзиторный характер и через несколько недель или месяцев функция железы восстанавливается до нормы.

Перманентный гипотиреоз может иметь место при рецидивирующем течении ПТ или когда воспалительный и деструктивный процесс с последующим фиброзом занимает большую часть железы.

Лечение. ПТ необходимо лечить только в стационарных условиях и проводить госпитализацию в срочном порядке, так как нелеченный ПТ может привести к развитию гипотиреоза, вплоть до микседемы.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение ПТ должно проводиться комплексно, с учетом этиологии, патогенеза и тяжести течения заболевания, быть направленным на ликвидацию воспалительного и аутоиммунного процессов в щитовидной железе и в максимально короткие сроки способствовать выздоровлению больных, восстановлению их трудоспобности.

Глюкокортикоиды являются основным методом лечения ПТ т.к. обладают выраженным противоспалительным действием, быстро купируют боль, подавляют процессы аутоантителообразования в щитовидной железе.

Традиционная терапия преднизолоном. Преднизолон (или другой глюкокортикоид в адекватной дозе) назначается per os с учетом тяжести заболевания по 20–30 мг/сут. по 7-, 5-, 3-х дневной схеме с постепенным снижением дозы до поддерживающей дозы 5мг/сут и последующей отменой препарата после ликвидации воспалительного процесса.

Лимфатическая терапия преднизолоном. Лимфатическая терапия больных ДТЗ разработана Нугмановой Л.Б. и Исмаиловым С.И. в лаборатории тиреоидной патологии НИИ Эндокринологии МЗ РУз (патент №2280 от 21.12.1994г.).

К преимуществам лимфатической терапии преднизолоном по сравнению с традиционным методом лечения ПТ можно отнести простоту, доступность, сокращение пребывания больных в условиях стационара, снижение дозы вводимых глюкокортикоидов, предупреждение развития осложнений.

Метод заключается в подкожном введении преднизолона по 3-х дневной ступенчатой схеме: 3 дня по 30 мг; 3 дня по 20 мг; 3 дня по 10 мг.

Техника введения: в область trigonum coroticum вводится трипсин (флакон трипсина – 0, 01г разводится в 5, 0 мл 0, 5% раствора новокаина.В 2, 0 мл шприц набирается 0, 5 мл разведенного раствора трипсина и добавляется 1,5 мл 0, 5% раствора новокаина) с последующим введением в ту же иглу преднизолона по вышеуказанной схеме. Курс лечения составляет 9 дней.

Всем больным независимо от вида терапии глюкокортикоидами рекомендуется проводить комплексное лечение, включающее салицилаты, антибактериальные препараты, НПВС, иммунокорректоры и тиреоидные препараты.

Применение НВПС и салицилатов обосновано их ингибирующим действием на синтез противовоспалительных простагландинов, выраженным противовоспалительным и болеутоляющим действием, а также легким иммунодепресантным эффектом. Салицилаты (аспирин) назначаются по 0, 5 г 3 раза в день после еды в течение 5–7 дней. НПВС назначаются после снижения дозы преднизолона до 10мг или после окончания лимфатической терапии преднизолоном.

Выраженный противовоспалительный эффект наблюдается при приеме индометацина(метиндола) по 0, 025 г 3–4 раза в день после еды или более удобной формы индометацина продленного действия – метиндол-ретарда по 0, 075 г 1–2 раза в день после еды. Обезболивающим эффектом среди НПВС обладает диклофенак. Он назначается по 0, 025 г 3 раза в день. Возможно увеличение дозы до 0, 05 г 3 раза в день при тяжелом течении заболевания.

Удобен в применении диклоберл ретард – в 1 капсуле замедленного действия содержится 100 мкг диклофенака-натрия. В зависимости от тяжести заболевания назначаются в пределах 50–150 мг 1 раз в сутки.

При лечении НПВС следует помнить об их побочных действиях, в первую очередь, о влиянии на ЖКТ (диспепсические явления, эрозии, язвы).

Больным, в анамнезе которых имеются сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, целесообразно назначение нимесила или целебрекса (в адекватной дозе), которые обладают меньшим побочным действием на ЖКТ по сравнению с другими препаратами НПВС.

Длительность приема НПВС в зависимости от тяжести заболевания составляет от 1,5 до 3–4 недель, до полной ликвидации воспалительного процесса.

Учитывая, что при ПТ определенную роль играют вирусные, бактериальные и грибковые агенты, целесообразно назначение бактерицидных, антианаэробных средств. Эффективны в применении метронидазол, трихопол, уназин и др. Метронидазол назначается по 0, 25 г 4 раза в день после еды в течение 10–14 дней. При доказанной грибковой инфекции используются антигрибковые препараты (кетаконазол, дифлукан).

При затяжном течении ПТ целесообразно включение иммуномодуляторов, нормализующих функцию иммунной системы и подавляющих аутоиммунные реакции, способствующих быстрейшему выздоровлению пациентов.

В качестве иммуномиметиков наиболее часто применяются Т-активин по 1,0 мг подкожно 1 раз в день в течение 5–10 дней в зависимости от тяжести аутоиммунного процесса (или тималин, тимоптин, иммуномодулин).

Полиоксидоний назначается внутримышечно или внутривенно (капельно) в дозе 6–12 мг в течение 3 дней, далее через день общим курсом 5–10 инъекций в зависимости от тяжести заболевания. Вобензим назначается по 5 драже 3 раза в день 2 недели, затем поддерживающая доза – 3 драже 3 раза в день. Флогэнзим назначается по 2 таб 3 раза в день 2 недели, поддерживающая доза 1 табл 3 раза в день. Продолжительность курса лечения определяется индивидуально.

Приблизительно через 4–5 недель от начала лечения глюкокортикоидами (у больных с гипертиреозом по мере купирования симптомов заболевания), если сохраняется очаг уплотнения в щитовидной железе и пункционная биопсия не выявляет признаков злокачественного новообразования, назначаются тиреоидные препараты, способствующие нормализации консистенции ЩЖ и уменьшению аутоиммунных изменений. Наиболее часто применяются трийодтиронин по 20–40 мкг в сутки или тиреотом по 1 таблетке в день или L-тироксин в начальной дозе 25 мкг в сутки. Дальнейшее повышение дозы тиреоидных препаратов строго индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания. Курс лечения составляет 1–1,5 месяцев. После достижения нормальных размеров щитовидной железы тиреоидные препараты отменяют.

Больным с эутиреоидным состоянием и транзиторным гипотиреозом тиреоидные препараты рекомендуется назначать в начальной дозе 25 мкг в течение 2 недель, затем доза повышается до 50 мкг в сутки.Больным со стойким гипотиреозом назначается пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами. Доза препарата определяется в зависимости от тяжести заболевания: при легком течении – 25–50 мкг в сутки, при средней тяжести – 50–100 мкг в сутки, при тяжелом – 100–200 мкг в сутки.

Местное лечение при ПТ, способствует быстрейшему купированию воспалительного процесса в щитовидной железе. С этой целью на область щитовидной железы назначаются аппликации индометациновой мазью или геля диклофенак-натрия, фастум-гель или долгит в течение 10 дней.

В целях профилактики осложнений тиреоидита де Кервена рекомендуется проводить диспансерное наблюдение за данной категорией больных в следующие сроки: первые 6 месяцев – ежемесячно, с 6 месяцев до 1 года – не менее 1 раз в 3 месяца. В дальнейшем при отсутствии осложнений – 1 раз в 1год.

При диагностике и оценке эффективности проводимой терапии у больных тиреоидитом де Кервена рекомендуется проведение исследований тиреоидного и иммунного статуса, так как эти показатели могут явиться критерием степени тяжести заболевания и адекватности лечения.

5.17. УЗЛОВОЙ/МНОГОУЗЛОВОЙ ЗОБ

Узловой зоб – это патологическое образование внутри доли щитовидной железы, которое радиологически отличается от окружающей паренхимы.

Инциденталомы – это не пальпируемые узлы, обнаруженные на УЗИ. Не пальпируемые узлы имеют такой же риск перерождения, как и пальпируемые.

В целом, оценке должны подвергаться узлы >1 см, имеющие больший клинический потенциал канцерогенности.

Однако, оценке должны подвергаться узлы <1 см из-за подозрительных признаков на УЗИ, ассоциированной лимфаденопатии, в анамнезе радиация головы и шеи, наличия рака у одного или более родственников 1 степени (1–2% таких улов могут в конечном итоге приводить к смертности).

Узловой зоб является одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы, которое, несмотря на многочисленные научные исследования, достижения науки, техники остается до конца не изученной проблемой современной медицины. Узловой зоб – это собирательное понятие, которое используется клиницистами до цитологической верификации диагноза. Проведение дифференциальной диагностики узловых образований щитовидной железы в ходе клинико-инструментального обследования – важнейший этап, определяющий дальнейшую тактику лечения и наблюдения за пациентом.

В структуре всех узловых образований щитовидной железы выделяют узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб и опухоли (доброкачественные и злокачественные). Согласно Международной гистологической классификации опухолей (ВОЗ, 1988), представленной ниже, опухоли щитовидной железы подразделяет на эпителиальные и неэпителиальные.

Узловые формы заболеваний щитовидной железы классификация ВОЗ

I. Узловой коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб

II. Опухоли:

1. *Эпителиальные опухоли*

А. Доброкачественные

Фолликулярная аденома

- Прочие
- В. Злокачественные

Фолликулярный рак

- Папиллярный рак
- Медуллярный рак
- Недифференцированный (анапластический) рак
- Прочие

- 2. *Неэпителиальные опухоли*

А. Доброкачественные

В. Злокачественные

Смешанные опухоли

- Вторичные опухоли
- Неклассифицируемые опухоли
- Опухолеподобные поражения
- Виды узлового зоба представляют собой клинически распознаваемые увеличения щитовидной железы, характеризующиеся избыточным ростом и структурной и/или функциональной трансформацией одной или более областей внутри нормальной ткани щитовидной железы. В отсутствии дисфункции или аутоиммунного заболевания щитовидной железы, тиреоидита и злокачественных новообразований, они являются объективно и реально существующим классом под названием простой узловой зоб (ПУЗ).

Среди всех узловых образований щитовидной железы на долю пролиферирующего узлового зоба приходится около 70% случаев. Обычно пролиферирующий узел щитовидной железы имеет четкую капсулу, которая хорошо визуализируется при УЗИ. При проведении пункционной биопсии при узловом зобе получают коллоид и тиреоциты. Соотношение этих компонентов характеризует тип зоба: если преобладает коллоид, то это коллоидный зоб, а при наличии большого количества тиреоцитов имеет место пролиферирующий коллоидный зоб. Узлы, превышающие 1см в диаметре, как правило, выявляются при пальпации щитовидной железы, фокальные изменения (менее 1см) чаще всего не пальпируются.

ПУЗ бывает как эндемическим, в основном, связанным с йододефицитными состояниями, при распространённости зоба у детей 6–12 лет в популяции более 5%, так и спорадическим при распространённости 5% или меньше. Клиническая оценка размера, морфологии и функции очень часто бывает неточной. Этому способствуют множество факторов, таких как опыт специалиста, разрешающие способности ультразвукового аппарата, а также других методов диагностики. Кроме того, согласно исследованиям последних лет, у 50% лиц в общей популяции методом УЗИ обнаруживаются узелки даже в том случае, когда состояние железы определено как нормальное при пальпации. Это может быть одним из объяснений усиливающейся тенденции, по крайней мере, для тиреоидологов, широкого использования методов диагностической визуализации при оценке состояния таких больных вдобавок к функциональной характеристике, посредством определения сывороточного уровня ТТГ.

Спектр ПУЗ распространяется от клинически нормальной железы до диффузного, одно- или многоузлового зоба и кистозного увеличения щитовидной железы, обнаруживаемых наиболее чувствительными методами визуализации. Клиническая характеристика заболевания связана с проявлениями роста и функциональной автономии, не поддающихся прогнозированию у отдельного больного и ведущих с одной стороны к развитию внешних (косметических) симптомов и симптомов сдавления, с другой стороны, могут привести к развитию симптомов гиперсекреции тиреоидных гормонов. Последнее считается угрожающим состоянию здоровья больного при отсутствии адекватного лечения. Другой проблемой является развитие рака щитовидной железы при ПУЗ. Хотя озабоченность по поводу повышающейся распространённости ПУЗ кажется беспочвенной, всё боль-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ше данных наводит на мысль, что риск развития рака при ПУЗ, приблизительно 3–5%, не зависит от того, сколько узелков содержит железа – один или несколько.

. Недостаток йода – это всего лишь один, хотя и очень важный механизм развития эутиреоидного зоба. Кроме того, в этиологии этого заболевания могут лежать следующие причины: нарушение всасывания йода в кишечнике, однотипное питание с преимущественным употреблением продуктов с зобогенным эффектом, применение медикаментов и диагностических препаратов, обладающих зобогенным эффектом, дефекты ферментов, участвующих в синтезе и метаболизме тиреоидных гормонов, и др. Принимая во внимание полиморфность причин, приводящих к развитию узлового зоба, бывает непросто судить о том, какая именно из них вызвала это заболевание у конкретного больного. Прослеживается некоторая генетическая предрасположенность к формированию многоузлового зоба, который чаще встречается у женщин и лиц пожилого возраста. С годами в щитовидной железе увеличивается число участков, обладающих патологически неравномерным или узловым ростом.

Давно известно о существовании семейного кластер-эффекта, но классический генетический анализ, основанный на принципах Менделя, показывает отсутствие простого типа передачи. За последние годы стало ясно, что и эндемический, и спорадический ПУЗ наряду с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото) принадлежит к группе заболеваний, которые называются комплексными. Эти заболевания являются общими, имеют различную степень тяжести и вызываются сочетанием многих факторов с клиническим фенотипом, составляющим сумму эффектов всех генетических факторов и факторов окружающей среды. В этих условиях трудно отделить влияние факторов окружающей среды от генетической предрасположенности.

Этиологические факторы простого узлового зоба (Laszlo Hegedus etal, 2003)

1. Факторы окружающей среды	**2. Генетические факторы**
□ потребление йода	□ результаты семейных исследований и исследований с участием близнецов
□ курение	□ генетические маркеры
□ приём определённых лекарственных средств	1. ТГ
□ естественные струмогенные факторы	2. многоузловой зоб
□ стресс	3. рецептор ТТГ
□ инфекции	4. симпортер йодида натрия
3. Эндогенные факторы	
□ пол	

Общеизвестно, что йододефицит является основным фактором окружающей среды, определяющим развитие как эндемического, так и спорадического зоба. Фактически размер щитовидной железы имеет отрицательную корреляцию с экскрецией йода мочой. В этиологии, без сомнения, играют роль так называемые конституционные факторы, например, пол, поскольку соотношение женщин и мужчин в регионах, где зоб не является эндемическим заболеванием, может составлять от 5:1 до 10:1. К другим факторам, которые предположительно играют роль в развитии зоба, относятся курение, естественные струмогенные факторы, эмоциональный стресс, определённые виды лекарственных средств и инфекции. Интересно, что алкоголь оказывает противоположный эффект. Возможно, это связано со снижением объёма щитовидной железы под токсическим воздействием алкоголя.

Эпидемиология. Эпидемиологические исследования показали, что распространенность пальпируемых УЗ в йодобеспеченном регионе составляет 5% у женщин и 1% у мужчин.

На УЗИ с высоким разрешением УЗ определяются у 19–67% случайно выбранных людей, с большей частотой у женщин и людей старшего возраста.

В зависимости от возраста, пола, экспозиции радиации, семейного анамнеза и других факторов УЗ в 5–15% случаев выявляется рак.

У больных с нетоксическим узловым зобом может развиваться гипертиреоз или, что реже, гипотиреоз. Однако дисфункция щитовидной железы обычно развивается только после многолетнего существования нетоксического зоба. В отличие от болезни Грейвса, гипертиреоз часто развивается незаметно. Зачастую всё начинается с затяжного периода субклинического гипертиреоза, для которого характерны низкий сывороточный уровень ТТГ и нормальные сывороточные уровни свободного Т4 и свободного Т3. Повышенное число и размер узелков связаны со снижением сывороточного уровня ТТГ. Истинная интенсивность прогрессирования от нормально функционирующей щитовидной железы до субклинического, а затем явного гипертиреоза в литературе описана плохо. Однако результаты двух исследований показали развитие явного гипертиреоза в 9–10% случаев в течение 7–12-летнего периода отслеживания. Частично это прогрессирование зависит от генетической предрасположенности, соматических мутаций в отдельных узелках и таких внешних факторов, как уровень потребления йода. Последнее может быть алиментарным явлением или явлением, связанным с приёмом таких йодо-содержащих препаратов, как дезинфектанты и амиодарон или радиографических контрастных препаратов, приём которых при зобе с его повышающимся автономным метаболизмом йода, ведет к продуцированию избытка тиреоидных гормонов. Годовая интенсивность перехода автономно функционирующих одиночных узелков («горячих») в токсические составляет 0–6%. В одном из исследований, у 67 из 375 участников гипертиреоз развился в среднем в течение 53 месяцев, что составляет 4, 1% в год. Размер узелка имеет важное значение – так Hamburger в течение 6-летнего периода отслеживания показал, что узелки размером больше 3 см при установлении диагноза несут 20%-ный риск развития гипертиреоза, тогда как узелки размером менее 2,5 см только 2–5% риск развития гипертиреоза за тот же период.

Диагностика.

А. Клиническая оценка

Таблица 5.17.1

Клинические объективные и субъективные признаки, а также виды анализов при диагностике ПУЗ

Объективные и субъективные признаки

- Наличие в семейном анамнезе доброкачественного заболевания щитовидной железы
- Медленно растущая масса в переднем отделе шеи
- Обнаружение одиночного или множества узелков при обследовании
- Увеличение щитовидной железы при беременности
- Жалобы пациента на внешний вид
- Асимметрия, трахеальная девиация и/или компрессия
- Периодическая обструкция верхних дыхательных путей, одышка, кашель и дисфагия
- Внезапная преходящая боль или увеличение щитовидной железы
- Постепенно развивающийся гипертиреоз
- Синдром обструкции venacavasuperior
- Паралич возвратного гортанного нерва (редко)
- Синдром Хорнера (редко)
- Отсутствие аденопатии

Виды и результаты анализов

- Нормальный или сниженный уровень ТТГ, нормальный уровень свободного Т4 и свободного Т3
- Уровень ТГ обычно повышен
- Нормальный уровень кальцитонина
- Результат анализа на наличие тиреоидных аутоантител (тиреопероксидаза и ТГ) отрицателен приблизительно в 90%

1. Проявления. Чёткой связи между размером щитовидной железы, её морфологией и функцией с одной стороны и жалобами больных с другой стороны нет. У большинства больных с ПУЗ симптомов бывает немного или не бывает вовсе. Поэтому при эутиреоидном состоянии и отсутствии злокачественности многим из них лечения не требуется.

Первичная оценка узла щитовидной железы (обнаруженной клинически или случайно на УЗИ – инциденталома) (Таблица 5.17.1)

При обнаружении узла необходимо собрать полный анамнез и провести обследование щитовидной железы и прилежащих шейных лимфоузлов.

Риск малигнизации при наличии:

- Анамнез включает возможную иррадиацию области головы и шеи, общее облучение с целью пересадки костного мозга; семейный анамнез по раку щ.ж. или синдромам по раку щ.ж. (синдром Cowden, семейного полипоза, комплекса Carney, MEN 2, синдрома Werner) у родственников 1 степени.
- Быстрый рост узла и охриплость голоса
- Паралич голосовых связок, латеральная шейная лимфаденопатия, фиксация узла к окружающим тканям.

- Какие лабораторные тесты и методы визуализации показаны?

1. Определить уровень сывороточного ТТГ.(А)

- Повышенный уровень ТТГ, даже на уровне верхней границы нормы ассоциируется с повышенным риском малигнизации.
- Если уровень ТТГ субнормальный или снижен рекомендуется провести радионуклеидную сцинтиграфию.

На сцинтиграфии узел может быть гиперфункциональным – "горячим" (захват изотопа выше чем окружающими тканями);"теплым"(захват изотопа равноценен захвату окружающими тканями) или нефункционирующим – "холодным"(захват изотопа снижен по отношению к окружающим тканям).

2. Сонография щитовидной железы проводится всем пациентам с наличием или подозрением на узел (А).

3.Рутинное определение уровня Tg при наличии узла щитовидной железы не рекомендуется.(F)

4. Рутинное определение уровня кальцитонина (СТ) может быть рекомендован или нет.(I)

При подозрении злокачественности операция рекомендуется независимо от результатов ТАБ. В случае недиагностического результата – повторить ТАБ, которая даёт достаточно надёжный аспират в 50%. ТАБ введением иглы под УЗИ позволяет сделать отбор материала с периферии твёрдого узелка или твёрдой части смешанного твёрдо-кистозного узелка, что повышает уровень достаточности материала. Варианты в случае диагностического результата ТАБ относятся как к твёрдому, так и кистозному узелкам. При рецидивах кистозных узелков возможными являются реаспирация, операция или инъекции этанола. ТЧИЭ – терапия чрескожными инъекциями этанола или ИЛК – интерстициальная лазерная коагуляция.

Наиболее значительные объективные и субъективные признаки ПУЗ, если таковые имеются, вызываются компрессией важных структур шеи или верхней полости грудной клетки. Имеющиеся симптомы связаны с компрессией трахеи или пищевода. Эти симптомы компрессии часто можно видеть при интраторакальном развитии зоба. Такой зоб часто коварно развивается у пожилых людей с длительным зобным анамнезом. При значительном интраторакальном развитии, обычно в верхнее средостение, может происходить окклюзия верхнего отверстия грудной клетки. Это состояние известно под названием «тиреоидной пробки». Свидетельством обструкции венозного оттока, т.е. компрессии или тромбоза яремной или подключичной вены может быть признак Пембертона. Если поднять руки над головой (маневр Пембертона), зоб поднимается к верхнему отверстию грудной клетки, вызывая одышку, стридор, расширение вен шеи или плетору лица.

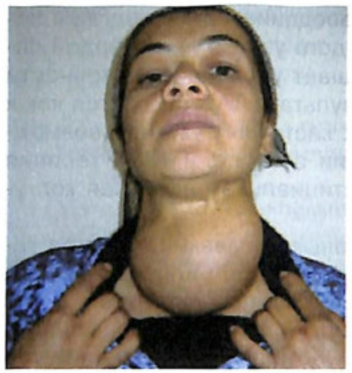
К симптомам трахеальной компрессии относятся одышка, стридор, кашель и ощущения, что больной задыхается. При интраторакальной локализации угнетённое дыхание присутствует у 30–85% больных, которым назначена операция. Однако такие виды зоба бывают очень большими, и остаётся непонятным, связана ли трахеальная компрессия с размером зоба или с его загрудинной локализацией. Неблагоприятное влияние зоба на дыхание усиливается в положении лёжа. Сопутствующие трахеальному сужению одышка и стридор развиваются сначала только при напряжении, а затем и в состоянии покоя. Резкое обострение обструкции верхних дыхательных путей может быть следствием кровотечения в узелке

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

или кисте или инфекции верхних дыхательных путей, вызывающих эндотрахеальное опухание. У больных с сильной или резкой дыхательной недостаточностью, часто требующей интубации, 20–50% может вызываться злокачественностью процессов в щитовидной железе. Даже у лиц без симптомов, трахее должно уделяться особое внимание. Так, авторы Gittoes и др. обнаружили, что у больных с умеренно увеличенным зобом обнаруживается обструкция верхних дыхательных путей, плохо коррелирующая с симптомами. Жалобы на состояние в связи с компрессией пищевода менее часты и поступают в основном от больных с большими и частично интраторакальными зобами. Ещё реже встречается временный или постоянный паралич голосовых связок, вызываемый растяжением или компрессией одного или обоих возвратных гортанных нервов. Паралич грудобрюшного нерва и синдром Горнера в связи с компрессией шейных симпатических узлов бывают крайне редко. Подозрение на злокачественность должно быть в любом случае.

У определённого числа больных, около 15–17%, с ПУЗ биохимически определяется наличие субклинического гипертиреоза, а у некоторых больных наблюдаются симптомы гиперфункции щитовидной железы.

2. Клиническое обследование



Больная Х. 46 г. Д-з: Киста щитовидной железы 5 степени. Гипотиреоз средней степени тяжести.

Оценка состояния больного с ПУЗ состоит из тщательного изучения анамнеза и физического обследования с уделением особого внимания обследованию шеи (включая регионарные лимфоузлы) и верхнего грудного отдела, а также пальпации зоба для определения его размера и количества узелков. Клиническую оценку предпочтительно проводить, попросив больного проглотить несколько глотков воды, наклонив при этом немного назад голову.

На практике щитовидная железа может также пальпироваться в нормальном состоянии, но у большинства людей она не пальпируема до тех пор, пока не удвоится в размере. Видимый диффузный увеличенный зоб часто достигает объёма в 30–40 мл. В общем, размер меньших зобов часто преувеличивается, а размер больших – преуменьшается. Обнаружение узелков зависит от их размера, морфологии, расположения в пределах тиреоидной паренхимы, анатомических особенностей шеи больного, а более всего от умелости врача. Больной обычно не знает о существовании узелка размером менее 1,5–2 см в диаметре. Однако это знание может зависеть от расположения, скорости роста и возможных болевых ощущений или ощущений дискомфорта, связанных, например, с кровотечением в узелке. Большинство зобов остаются стабильными или увеличиваются в размерах медленно. Если исключена возможность злокачественности процесса, стремительное увеличение также может быть следствием изменений в менструальном цикле или выбросе норэпинефрина феохромоцитомой.

ПУЗ и рак щитовидной железы – это разные вещи, но одной из основных целей клинического обследования является исключить или, по крайней мере, свести к минимуму риск того, что рак щитовидной железы можно упустить. В таблице 5.17.2 приведены наиболее значительные факторы, наводящие на мысль о тиреоидной злокачественности.

Наличие в семейном анамнезе данных о доброкачественном зобе обычно наводит на мысль о доброкачественности данного процесса, но доказательством последнего не служит. При наличии МРЩЖ в семейном анамнезе при множественной эндокринной неоплазии или без неё необходимо исключить возможность данной патологии. Важными в оценке степени риска являются наличие независимых папиллярных опухолей щитовидной железы или заболевания Каудена, синдрома Гарднера или врождённого семейного полипоза кишечника.

Таблица 5.17.2

Факторы, наводящие на мысль о карциноме щитовидной железы у больных с узловым зобом в соответствии со степенью подозрения

Высокая степень подозрения
- Наличие МРЩЖ в семейном анамнезе или множественная эндокринная неоплазия
- Быстрый рост опухоли (особенно при лечении L-тироксином)
- Высокая степень твёрдости узелков
- Связь со смежными структурами
- Паралич голосовых связок (ларингоскопия)
- Регионарная лимфаденопатия
- Отдалённые метастазы (в лёгких или костях)

Средняя степень подозрения
- Возраст < 20 лет или > 60 лет
- Принадлежность к мужскому полу
- Наличие одиночного узелка
- Получение курса облучения головы и шеи по данным анамнеза
- Твёрдая текстура, возможная фиксация
- Узелок >4 см в диаметре или частично кистозный
- Симптомы компрессии: дисфагия, дисфония, хриплость голоса, одышка, кашель

Низкая степень подозрения
- Всё остальное

Риск затаённости рака ЩЖ наиболее высок у молодых и пожилых людей, поэтому в этих возрастных группах диагностический подход должен более агрессивным. Узловой зоб в 5–10 раз чаще встречается у женщин, тогда как риск развития карциномы ЩЖ почти равный. Поэтому узловой зоб у мужчины более вероятен, чем карцинома. Облучение головы и шеи в младенчестве или детстве по поводу ряда доброкачественных заболеваний имеет сильную связь с последующим развитием карциномы. Возможность естественного развития многих карцином щитовидной железы в связи с облучением из различных источников радиации или естественным фоном подтверждается наблюдаемой эпидемией папиллярного рака щитовидной железы у детей в Беларусии и Украине после аварии на Чернобыльской АС.

Важное значение имеет скорость роста. Карциномы щитовидной железы обычно растут медленно в течение нескольких недель или, что бывает чаще, месяцев. Рост при гормоно-заместительной терапии особенно настораживает. Вне-

запный рост, скорее всего, говорит о кистозном или ранее невыявленном узелке, в котором произошло кровотечение. Стремительное увеличение также встречается в случаях анаплатической карциномы или при развитии лимфомы у больного, ранее перенёсшего хронический аутоиммунный тиреоидит.

Ощущение дискомфорта в области шеи, челюсти или уха, а также дисфагия, хриплость голоса или одышка могут наблюдаться у больных с доброкачественными узелками на щитовидной железе, особенно в случае больших многоузловых зобов, но также могут указывать на наличие карциномы щитовидной железы. Твёрдый и фиксированный узелок наводит на мысль о карциноме щитовидной железы, равно как и паралич голосовых связок и ипсилатеральная лимфаденопатия. Хотя почти все больные с карциномой щитовидной железы эутиреоидны (как и большинство больных с доброкачественными узелками на щитовидной железе), подавленные сывороточные уровни ТТГ наводят на мысль о субклиническом гипертиреозе. Обычно это исключает клинически значительную злокачественность процесса, но следует отметить, что сопутствующий гипертиреоз не исключает злокачественности в многоузловом зобе. Так в одной большой серии оперированных больных с гипертиреозом рак щитовидной железы был обнаружен у 1,6% больных с токсическим многоузловым зобом в отличие от больных болезнью Грейвса.

В случае очень высокой степени подозрения злокачественности следует настаивать на проведении тиреоидэктомии, независимо от отрицательных результатов цитологического анализа. При наличии двух факторов, определяющих высокую степень подозрения, вероятность злокачественности процесса в щитовидной железе достигает 100%.

Б. Лабораторные анализы.

Определение сывороточных уровней ТТГ до сих пор остаётся наиболее часто используемым тестом в первоначальной оценке ПУЗ.

Антитела к тиреопероксидазе измеряются более чем половиной клиницистов. Это имеет смысл, потому что тиреоидные антитела обнаруживаются приблизительно у 10% населения, а, следовательно, аутоиммунность может сопутствовать и зобу. С другой стороны диффузные или фокальные лимфоцитарные инфильтраты в увеличенной железе могут быть признаком аутоиммунного тиреоидита, а не ПУЗ. Это может подтверждаться тонкоигольной аспирационной биопсией, а затем можно рассмотреть возможность применения терапии L-тироксином в случаях, если сывороточный уровень ТТГ в верхнем нормальном диапазоне. Кроме того, информация о статусе антител к тиреопироксидазе полезна при проведении терапии радиойодом (131I), потому что эти антитела являются фактором риска развития тиреоидита, гипотиреоза и перехода в болезнь Грейвса.

Хотя уровни сывороточного ТГ коррелируют с йодным статусом и/или размером щитовидной железы, этот маркер характеризуется неточностью на индивидуальном уровне.

Кальцитонин является маркером МРЩЖ, а его сывороточные уровни коррелируют со степенью опухоли. МРЩЖ составляет менее 10% всех видов рака щитовидной железы и 0, 5% всех узловых заболеваний щитовидной железы. Особый интерес представляет его применение в ранней диагностике МРЩЖ. Должен использоваться двух-сайтовый иммунометрический анализ уровня кальцитонина,

но наличие гетерофильных антител может стать причиной ложно повышенных уровней. При современном уровне анализов концентрация сывороточного кальцитонина составляет 10 пг/мл у 99% здоровых людей и немного выше у мужчин, чем у женщин. Повышенные уровни кальцитонина, несвязанные с заболеваниями щитовидной железы, можно наблюдать при дисфункции почек, псевдогипопаратиреозе. Определение стимулированного пентагастрином уровня кальцитонина широко используется в последнее время для тестирования членов семей по поводу наличия МРЩЖ в связи с синдромом МЭН 2, но так же можно провести генетическиий тест на наличие мутаций в RET протоонкогене. В США, где пентагастрин больше не используется, применяется кальций-кальцитониновый тест. Нормальный верхний предел сывороточного уровня кальцитонина после стимуляции пентагастрином составляет приблизительно 40 пг/мл. Если уровень превышает 100 пг/мл, это является показателем наличия МРЩЖ или гиперплазии С-клеток. При семейной предрасположенности гиперплазия С-клеток рассматривается как карцинома. В других случаях важность гиперплазии С-клеток остаётся неясной, потому что очень часто она выявляется у пожилых людей и в 20% при аутопсии.

Определение сывороточных уровней ТТГ и антител к тиреопероксидазе являются обязательными при оценке ПУЗ. Если уровень ТТГ оказывается вне пределов нормы, целесообразно провести определение уровней Т4 и Т3. В противоположность этому необходимость рутинного применения кальцитонина при оценке состояния всех больных с узловым зобом является спорным вопросом, однако ясно, что если уровень базального кальцитонина в плазме крови выше 10 пг/мл, это требует дальнейшего исследования. Рутинная оценка сывороточного ТГ и антител к ТГ является нецелесообразной (Таблица 5.17.3)

Таблица 5.17.3

Биохимические тесты, применяемые при диагностической оценке больного с нетоксическим одиночным узлом или нетоксическим многоузловым зобом при отсутствии подозрения злокачественности

- ТТГ
- Общий Т4
- Общий Т3
- Свободный Т4/индекс
- Свободный Т3/индекс
- Антитела к тиреопероксидазе
- Микросомальные антитела
- Антитела к ТГ
- Антитела к рецептору ТТГ
- Кальцитонин
- СОЭ

В. Методы диагностической визуализации

Будучи простым и дешёвым методом, пальпация шеи характеризуется неточностью в отношении определения морфологии и размера щитовидной железы. Для этой цели существует несколько методов визуализации. Это ультразвуко-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

вая эхография, сцинтиграфия, компьютерная томография, магнитно-резонансное сканирование и позитронно-эмиссионная томография.

1. Ультразвуковая эхография

После введения в медицинскую практику УЗД стало ясно, что узелки на щитовидной железе представляют собой очень распространённое явление с частотой в диапазоне от 17% до 67% в данной популяции. Как следствие, появился термин «тироидная инциденталома». Некоторые авторы рекомендуют применять УЗД регулярно при отслеживания таких инциденталом, хотя интенсивность роста не является эффективным параметром при различении злокачественных и доброкачественных узелков. До некоторой степени прогностическими в отношении злокачественности являются такие характеристики, обнаруживаемые при УЗД, как гипоэхогеничность, микрокальцификации и усиленный кровоток в узелках, визуализированный доплерографией. Однако низкая степень точности в большинстве исследований даёт основания для дисквалификации УЗД, как надёжного метода дифференциации доброкачественных и злокачественных новообразований, в этом явно уступающего ТАБ.

2. Сцинтиграфия

Сцинтиграфия очень полезна при определении функциональности тиреоидных узлов. Подавление уровня ТТГ L-тироксином усиливает автономную функцию узла, но в качестве рутинного метода не используется. Узлы с высоким поглощением при сцинтиграфии почти никогда не скрывают клинически значительной злокачественности, хотя известны и исключения. 99мТх, используемый в качестве радиоактивного индикатора может давать ложно положительные результаты поглощения в 3–8% тиреоидных узелков, тогда как с изотопами йода такой проблемы не существует.

Неактивные или «холодные» узлы составляют 77–95% в серии сцинтиграмм щитовидной железы. Степень априорного риска злокачественности у холодных узлов составляет 8–25% или даже выше. Однако на такую оценку степени риска без сомнения влияет систематическая ошибка, обусловленная субъективным фактором, потому что холодный на сцинтриграмме узел более 10 мм в диаметре обнаруживается у 2,4% больных, живущих в пограничном с ододефицитной областью месте. Такие радиоактивные индикаторы, как 201Таллий и 99мТх-MIBI отличаются повышенным поглощением дифференцированными злокачественными тиреоидными узелками, но степень чувствительности и специфичности не является их сильной стороной.

Сцинтиграммы щитовидной железы применялись в течение десятилетий для оценки её объёма. Однако по сравнению с современными методами визуализации этот метод неточен и для этой цели рекомендоваться не может. Многие клиницисты не обращаются к тиреоидной сцинтиграфии при первоначальной оценке состояния больных с нетоксическим узловым зобом. Неоспоримыми показаниями для сцинтиграфии при узловом зобе являются гипертиреоз (для визуализации горячих узелков, подходящих для лечения 131I) и фолликулярное новообразование, выявленное при проведении ТАБ, потому что тёплые узлы по большей части являются доброкачественными.

Метод визуализации	Преимущества	Недостатки
Ультразвуковая эхография	◻ Высокая степень доступности ◻ Высокая степень морфологического разрешения ◻ Отсутствие ионизирующего излучения ◻ Наличие динамического изображения ◻ Возможность визуализации кровотока по Доплеру ◻ Возможность применения для ультразвукового контроля направления при биопсии, также в лимфоузлах ◻ Средняя степень точности при оценке объёма ◻ Минимальное причинение дискомфорта больному	◻ Необходимость присутствия оператора ◻ Отсутствие информации о функциональности ◻ Не показано при загрудинном зобе ◻ Плохая степень прогнозируемости злокачественности
Сцинтиграфия	◻ Информативность по поводу функциональности ◻ Возможность дифференцирования между деструктивными и гипертиреоидными состояниями ◻ Возможность определения уровня потребления йода ◻ Прогнозируемость целесообразности терапии 131I ◻ Возможность выявления эктопической тиреоидной ткани	◻ Необходимо наличие специально оборудованных медицинских учреждений ◻ Наличие ионизирующего излучения ◻ Невысокая степень разрешения ◻ Невысокая возможность дифференциации твёрдых и кистозных «холодных» узелков ◻ Неточность определения объёма ◻ 99мТх может неточно показывать уровень потребления йода ◻ Неприемлем при использовании йода
Компьютерная томография	◻ Хорошая доступность ◻ Высокое морфологическое разрешение ◻ Визуализация смежных структур ◻ Идеальна для визуализации загрудинного зоба ◻ Возможность планиметрической оценки объёма ◻ Точность оценки объёма	◻ Ионизирующее излучение ◻ Отсутствие информации о функциональности ◻ Плохая прогнозируемость злокачественности ◻ Дорогой метод
Магнитно-резонансное сканирование	◻ Отсутствие ионизирующего излучения ◻ Высокое морфологическое разрешение	◻ Средняя доступность ◻ Большая длительность процедуры

	▫ Возможность визуализации смежных структур ▫ Идеальна для визуализации загрудинного зоба ▫ Возможность планиметрической оценки объёма ▫ Оценка объёма с высокой точностью, вероятно с высокой надёжностью	▫ Невозможность применения в отношении больных с металлическими предметами внутри ▫ Отсутствие информации о функциональности ▫ Плохая прогнозируемость злокачественности ▫ Клаустрофобия ▫ Дорогой метод
Протонно-эмиссионная томография	▫ Информативность о функциональности ▫ Возможность исследования метаболизма ▫ Хорошая прогнозируемость злокачественности	▫ Низкая доступность ▫ Необходимость наличия специализированных медицинских учреждений ▫ Ионизирующее излучение ▫ Недостаточность оценки эффективности ▫ Дорогой метод

Таблица

Характеристики УЗД у больных с узловым зобом с подозрением на злокачественность

Доброкачественность	Злокачественность
▫ Нормальная эхогенность или гипер-эхогенность ▫ Сильный кальциноз ▫ Тонкая, хорошо определённая граница ▫ Ровные края ▫ Отсутствие инвазивного роста ▫ Отсутствие регионарной лимфаденопатии ▫ Слабый интраузловой кровоток по Доплеру	▫ Гипоэхогеничность ▫ Микрокальцификации ▫ Толстая, неровная граница или ее отсутствие ▫ Неровные края ▫ Инвазивный рост ▫ Регионарная лимфаденопатия ▫ Сильный интраузловой кровоток по Доплеру

3. Компьютерная томография и магнитно-резонансное сканирование

Посредством компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансного сканирования (МРС) возможна трёхмерная визуализация щитовидной железы с высокой степенью разрешения. Основное достоинство КТ и МРС – это их способность диагностировать и оценивать степень развития загрудинных зобов намного лучше, чем все другие методы. МРС обладает более высокой точностью, чем КТ при анатомотопографической оценке загрудинного зоба. Однако предпочтение одного из этих методов зависит от стоимости и доступности процедуры. К другим преимуществам КТ и МРС относится возможность проведения планиметрических оценок объёма, особенно полезных при неравномерно увеличенных зобах. Однако объём образцов щитовидной железы, полученных хирургическим методом и посмертно, не аналогичен таковым, полученным invivo в связи с влиянием тиреоидной перфузии.

Все вышеописанные методы малоэффективны при дифференциации доброкачественных и злокачественных поражений щитовидной железы, но вновь появляющиеся методы должны быть более перспективными в этом отношении. Усиленный метаболизм глюкозы, определённый методом позитронно-эмиссионной томографии с [18F]–2-деокси–2-флюоро-D-глюкозой может помочь с высокой степенью точности дифференцировать злокачественные и доброкачественные тиреоидные узлы.

4. Визуализация трахеи и её связь с размером зоба и функцией лёгких.

Ясно, что на скорость тока воздуха, особенно на вдохе, очень сильно влияет сужение до определённого предела просвета трахеи. Визуализацию трахеи можно проводить посредством рутинной рентгенографии, КТ или МРС.

Г. Тонко-игольная аспирационная биопсия (ТАБ).

Посредством ТАБ можно получить более специфическую информацию об узле щитовидной железы. Являясь краеугольным камнем в такой оценке, этот метод не даёт осложнений, он дёшев, ему научиться несложно. Применение ТАБ снижает число тиреоидэктомий приблизительно на 50%, почти вдвое увеличивает выявляемость карциномы щитовидной железы и снижает общие затраты на медицинское обслуживание таких больных на 25%.

Показания к тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ)

- ТАБ является процедурой выбора в оценке узлов щитовидной железы..
- ТАБ под контролем УЗИ рекомендуется для не пальпируемых узлов, преимущественно кистозного содержимого, или расположенных в задней части доли железы
- При недиагностической цитологии рекомендуется провести повторную цитологию под контролем УЗИ.
- Если результат цитологии подозревает или подтверждает малигнизацию, рекомендуется операция.
- Для проведения данной процедуры необходим одноразовый шприц объёмом от 5 до 20 мл и иглы под номерами от 21 до 27. Поверхность кожи очищается спиртом, возможна также инфильтрация посредством 1–2 мл 1% лидокаина. Прикреплённая к шприцу игла вводится перпендикулярно к передней поверхности шеи. Создаётся отрицательное давление и как только кровь появляется в поршне шприца, давление сбрасывается и игла удаляется. В шприц жидкость попадать не должна. Если узелок кистозен или частично кистозен, после аспирации жидкости следует повторно провести ТАБ любого остаточного твёрдого компонента. Анализ осадка кистозного компонента обычно редко даёт полезную информацию. После удаления иглы, она снимается со шприца, а образец переносится на предметное стекло.

Диагностически полезные образцы ТАБ получаются приблизительно в 80% случаев. Количественная недостаточность образцов зависит от опыта оператора, проводящего процедуру, характера узла (кистозный или твёрдый), опыта цитопатолога и особенно тех критериев, которые используются для оценки адекватности отобранного образца. Количественная оценка достаточности образцов повышается, если контроль направления иглы при ТАБ проводится посредством ультразвука. При повторной биопсии число неадекватных ТАБ обычно уменьшается вдвое. Окрашивание образцов следует проводить сразу в основном при высушивании на воздухе, при этом окрашивание по Мей-Гимза-Грюнвальду хорошо подходит для определения цитоплазматических деталей, окрашивание по Папаниколау – для получения хороших деталей ядра (Таблица 5.17.4).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Рекомендовано не подвергать ТАБ случайно выявленные узелки размером менее 10мм. Однако в одном из исследований Papini и др. злокачественные образования обнаружены в 6% непальпируемых поражений размером 8–15 мм в многоузловых зобах (и в 9% одноузловых).

Таблица 5.17.4

Узлы ЩЖ и относительное распределение результатов ТАБ

Доброкачественные (при отсутствии признаков злокачественности)
- Коллоидный узел
- Тиреоидит (хронический, острый или подострый)
- Киста

Вызывающие подозрение
- Фолликулярное новообразование
- Нормофолликулярное (простое)
- Макрофолликулярное
- Микрофолликулярное (плодное)
- Трабекулярное и твёрдое (эмбриональное)
- Клетки оксифильного типа (клетки Гюртле)

Злокачественные
- Фолликулярная карцинома
- Папиллярная карцинома
- Медуллярная карцинома (карцинома С клеток)
- Недифференцированная (анапластическая) карцинома
- Лимфома
- Метастазы (редко)

Недиагностические (количественно недостаточные)

На данный момент ТАБ остаётся лучшим диагностическим тестом. Дальнейшего повышения диагностической чувствительности можно добиться посредством иммуноанализа антител к тиреопероксидазе в качестве вспомогательного инструмента диагностики. Иммуноанализ других молекул-кандидатов, таких как лектин-связанные молекулы, в качестве маркеров злокачественно трансформированных тироцитов, может дать ценную информацию при выборе узелков, требующих хирургической резекции, но для этого необходимо провести соответствующие исследования. В настоящее время теломеразные анализы значительно ценной информации вдобавок к данным ТАБ не имеют.

Если по результатам цитологии имеется фолликуллярная неоплазма, рекомендуется сцинтиграфия (если она не сделана), особенно если уровень ТТГ ниже нижней границы нормы.

Если не видно автономно функционирующего узла, рекомендуется лобэктомия или тотальная тиреоидэктомия.

Если на цитологии имеется папиллярная карцинома или неоплазма клеток Hurthle – сцинтиграфия не нужна. Рекомендуется лобэктомия или тотальная тиреоидэктомия в зависимости от размеров узла и других факторов риска.

Если по результатам цитологии узел доброкачественный, дальнейшие незамедлительные рутинные диагностические исследования или лечение не требуются.

Как поступить при многоузловом зобе?

При наличии двух или более узлов >1см необходимо провести ТАБ узла с подозрительной сонографией

- Если ни один из узлов сонографически не вызывает подозрений и множественные сонографически идентичные узлы не пенетрируют паренхиму щ.ж., то малигнизация маловероятна и рекомендуется FNA из самого большого узла и просмотреть другие узлы на УЗИ.

Лечение. А. Многоузловой нетоксический зоб

Идеального метода лечения простого зоба не существует. Существуют различные методы лечения нетоксического многоузлового зоба:

1. Хирургический метод
2. Радиойодтерапия
3. Лечение препаратами тиреоидных гормонов
4. Лечение препаратами йода
5. Отсутствие лечения (наблюдение)

В зависимости от различных факторов таких как, подавленный уровень ТТГ, рак ЩЖ в семейном анамнезе, данные об облучении области шеи/головы в анамнезе, быстрый рост и высокая степень твёрдости при пальпации, частично интраторакальная локализация, увеличенная ЩЖ (100–150г) и сильное ощущение дискомфорта и других факторов клиницисты отдают свое предпочтение тем и или иным методам лечения.

Длительное наблюдение за узлом щитовидной железы.

Рекомендуется наблюдение за всеми доброкачественными узлами, после ТАБ, в течение 6–18 месяцев. Если размеры узла стабильны (т.е. изменения в объеме не более 50% или <20% увеличения в двух измерениях плотного узла или плотной части смешанного узла (кистозно-солидного) интервал между исследованиями может быть больше – 3–5 лет.

Если отмечается рост узла пальпаторно или сонографически (более 50% в объеме или 20% увеличение, по крайней мере в двух измерениях с минимальным увеличением в 2мм в солидном узле или в солидной части смешанного узла, рекомендуется повторить ТАБ под контролем УЗИ.

Лечение кисты щитовидной железы.

Кистозные узлы цитологически доброкачественные мониторируются на рецидив (реаккумуляция жидкости), наблюдающиеся у 60–90% пациентов.

- В качестве лечения рекомендуется гемиструмэктомия или перкутанная этаноловая инъекция (PEI).
- Успешное излечение при 2-кратном PEI в 75–85% по сравнению с простой эвакуацией жидкости – 7–38%. Осложнения от PEI – умеренная локальная боль, покраснение, головокружение и дисфония.

Роль консервативной терапии у больных с доброкачественными узлами щитовидной железы

- Многочисленные трайловые исследования и три метаанализа свидетельствуют, что назначение супрессивной терапии в йоддефицитном регионе приводит к сокращению узла и предотвращает появление новых. Супрессивная терапия в йодобеспеченном регионе приводила к сокращению узла более чем на 50% в 17–25% случаев.
- Рутинная супрессиная терапия узлов щитовидной железы L-тироксином в йодобеспеченном регионе не рекомендуется.

- Если наблюдается рост доброкачественного узла после повторных биопсий необходимо продолжить мониторирование или рассмотреть вопрос о хирургическом вмешательстве, основываясь на симптомах и клинической целесообразности. У этой группы больных отсутствуют данные о влиянии супрессивной терапии.

Диагностический и терапевтический подход при наличии одного или множественных узлов у детей должен быть идентичным как и у взрослых (клиническая оценка, ТТГ, УЗИ, ТАБ).

Таблица 5.17.5

Преимущества и недостатки вариантов лечения при нетоксическом многоузловом зобе

	Преимущества	Недостатки
Операция	❑ Значительное сокращение размера зоба ❑ Быстрая декомпрессия трахеи ❑ Быстрое устранение симптомов ❑ Определённость гистологического диагноза	❑ Необходимость госпитализации ❑ Высокая стоимость процедуры ❑ Высокая степень хирургического риска ❑ Паралич голосовых связок: ~ 1% ❑ Гипопаратиреоз: ~ 1% ❑ Риск развития гипотиреоза в зависимости от вида резекции ❑ Риск рецидива в зависимости от вида резекции
^{131}I	❑ В большинстве случаев проводится амбулаторно ❑ При госпитализации: невысокая стоимость ❑ Небольшое количество побочных эффектов ❑ Иногда уменьшение размера зоба: 50% в течение 1 года ❑ Увеличение ёмкости вдоха на длительный срок ❑ Возможность успешного повторного проведения	❑ Наличие ограничений по введению радиоактивности ❑ Отрицательное действие для окружающих ❑ Необходимость применения контрацептивов женщинами фертильного возраста ❑ Постепенное уменьшение размера зоба ❑ Снижение эффекта действия при увеличении размера зоба ❑ Наличие невысокой степени риска острого увеличения зоба ❑ Риск развития тиреоидита: 3% ❑ Риск перехода в заболевание Грейвса: 5% ❑ В течение 1 года риск развития гипотиреоза: 15-20% ❑ Степень риска отдалённого развития рака неизвестна
L-тироксин	❑ Возможность амбулаторного проведения ❑ Невысокая стоимость ❑ Возможность предотвращения образования нового узелка	❑ Невысокая эффективность ❑ Пожизненное лечение ❑ Побочные эффекты (кости, сердце) ❑ Проведение нецелесообразно при подавленном уровне ТТГ

Лечение узлов щитовидной железы у беременных (таблица 5.17.5).

У эутиреоидных и гипотиреоидных беременных женщин с узлами щитовидной железы рекомендуется FNA.

- У беременных женщин с подавленным ТТГ цитология может быть отложена на послеродовый период или период после лактации. После прекращения лактации для оценки функции можно сделать сцинтиграфию.
- Если на цитологии обнаружен рак рекомендуется операция во втором триместре или после родов.

Ретроспективные исследования показали, что не было разницы по уровню рецидивов или выживаемости у женщин, оперированных во время беременности или после родов. Последние исследования показали, что осложнения наблюдались чаще у больных, оперированных во время беременности, чем у не беременных больных.

- Цитологически обнаруженная папиллярная карцинома в ранней беременности должна сонографически мониторироваться, и если отмечается рост к 24 неделе гестации, рекомендуется операция. Если не отмечается рост, или диагноз установлен во второй половине беременности, хирургию можно отложить после родов.
- У беременных женщин с подозрительной цитологией или установленным диагнозом папиллярной карциномы, необходимо рассмотреть назначение супрессивной терапии L-тироксином для поддержания уровня ТТГ в пределах 0, 1–1mU/L.

На первый взгляд добавление йода является адекватной мерой, потому что развитие зоба имеет сильную связь с даже небольшим йододефицитом. Однако основным препятствием для добавления йода является тот факт, что резкое повышение уровня потребления йода может индуцировать развитие тиреотоксикоза у предрасположенных к нему лиц. Далее, добавление йода повышает частоту развития папиллярных раков ЩЖ и лимфоидного тиреоидита. В связи с этими недостатками добавление йода в контексте узловых зобов в качестве варианта лечения не рассматривается ни в Европе (кроме Германии), ни в Северной Америке. Остаются три вида лечения: подавление левотироксином, хирургическое вмешательство и 131I терапия. Эти варианты различаются по мере воздействия и проявлению побочных эффектов. В таблице 7 приведены преимущества и недостатки вариантов лечения при доброкачественном нетоксическом многоузловом зобе.

1. Терапия Т4. Консервативное лечение рекомендовано больным с солитарным, функционально неактивным коллоидным в разной степени пролиферирующим зобом небольших размеров (размер узла не >2 см, максимум 3 см) при нормальном или несколько повышенном базальном уровне ТТГ. Основная цель лечения – предотвратить или замедлить дальнейший рост узла. Терапию препаратами тиреоидных гормонов начинают при отсутствии у больного факторов риска и/или клинических и цитологических признаков опухоли ЩЖ, а также после обязательного исследования уровня ТТГ. Терапия проводится L-тироксином или комбинированными препаратами.

При лечении узлового зоба дозировка L-тироксина должна быть такой, чтобы уровень ТТГ у пациента находился на нижней границе нормы. При лечении узлового зоба L-тироксином наблюдается как позитивный эффект от терапии, который

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

проявляется в стабилизации размеров/уменьшении узлового образования, так и негативный эффект, возникающий при отмене препарата.

Позитивный эффект

L-тироксин по принципу обратной связи подавляет уровень ТТГ и оказывает антипролиферативный эффект.

L-тироксин снижает чувствительность тиреоидных клеток к ТТГ.

L-тироксин уменьшает процессы ангиогенеза в щитовидной железе.

Негативный эффект

При отмене тироксина может происходит снижение интратиреоидного йода («синдром отмены»), при дефиците интратиреоидного йода возрастает активность факторов роста, действующих пара- и аутокринным путем, что вызывает активирование пролиферации и может привести к росту узла.

Показания к консервативному лечению при многоузловом зобе

- Размер доминантного узла не более 3 см в диаметре.
- Слабая степень пролиферации тиреоцитов, полученных из узлов при ТПБ.
- Отсутствие выраженных дегенеративных изменений в узлах.
- Базальный уровень ТТГ не ниже 1 мЕд\мл.
- Рецидив узлового коллоидного зоба в течение первых трех лет с момента оперативного лечения.

Если на фоне лечения отмечается дальнейший рост узла, то лечение L –тироксином прекращается, проводится повторная пункционная биопсия и решается вопрос о хирургическом лечении. Если на фоне лечения происходит уменьшение размеров зоба или как минимум стабилизация его роста, то лечение L –тироксином продолжают, периодически контролируя уровень ТТГ в крови.

Ограничения применения L–тироксина у больных узловым зобом. Назначать L-тироксин пожилым больным с узловым зобом следует с большой осторожностью, так же как и пациентам с патологией сердечно-сосудистой системы. Назначать лечение L-тироксином следует с очень низких дозировок (12,5–25 мкг в день), а повышение дозы проводить под строгим контролем ЭКГ. В случае возникшей отрицательной динамики на ЭКГ лечение L-тироксином следует прекратить. У пожилых больных оправданно комбинирование L-тироксина с антагонистами кальция или селективными бета-блокаторами, обладающими отрицательным хроно- и инотропным действием и уменьшающими потребность миокарда в кислороде.

Больные с выраженной тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы и узловым зобом подлежат только динамическому наблюдению с повтором УЗИ ЩЖ, а при необходимости – пункционной биопсии.

Абсолютные противопоказания для назначения L-тироксина больным с узловым зобом

Кардиологические:

ИБС с тяжелыми нарушениями ритма сердца, мерцательная аритмия, политопная или частая экстрасистолия;

- стенокардия напряжения или частая экстрасистология;
- нестабильная стенокардия;
- выраженная недостаточность кровообращения (начиная с 2б)

Эндокринологические:

базальный уровень ТТГ < 0, 5 мМЕД/мл;

- признаки повышенной активности тиреоцитов при цитологическом исследовании пунктата из узла;
- «горячие» узлы при сканировании.

Лечение узлов ЩЖ, имеющих исходный размер <1 см (объем < 1 мл). Данные узлы в ЩЖ чаще всего являются «случайными находками» при ультразвуковом исследовании. В зависимости от их расположения в ткани ЩЖ они могут быть как пальпируемыми, так и непальпируемыми. Оптимальным методом, определяющим дальнейшую тактику по отношению к подобного рода узлам, является тонкоигольная пункционная биопсия с последующим цитологическим исследованием пунктата. Если пункция возможна, то узловой коллоидный пролиферирующий зоб подлежит консервативному лечению. Однако часто по объективным причинам (прежде всего из-за малых размеров узлов) либо материал из узла не может быть получен, либо его количества явно недостаточно для цитологической верификации диагноза. В таком случае следует назначать пациенту препарат йода в профилактической дозировке и повторить УЗИ через 12 месяцев приема.

Лечение узлового зоба на фоне аутоиммунных заболеваний ЩЖ. На фоне хронического аутоиммунного тиреоидита может иметь место любое узловое образование, морфологическую характеристику которого следует уточнить при проведении пункционной биопсии узла. В том случае, если у больного с подтвержденным хроническим аутоиммунным тиреоидитом в щитовидной железе методом УЗИ выявляется узловое образование с четкой капсулой, а при цитологическом исследовании из этого образования получен материал, характерный для узлового коллоидного пролиферирующего зоба или опухоли, то лечение такого пациента будет осуществляться в соответствии с вышеуказанными принципами. Если же у больного с хроническим аутоиммунным тиреоидитом при УЗИ выявляются очаги повышенной неоднородности в щитовидной железе, отличающиеся структурно от окружающей ткани, и при цитологическом исследовании пунктат из них характерен для усиленной лимфоидной инфильтрации, обнаруживаемой при гипертрофической форме хронического аутоиммунного тиреоидита, то лечение проводится в соответствии с алгоритмом терапии тиреоидита.

Сочетание узлового коллоидного зоба и диффузного токсического зоба (диффузно-узловой токсический зоб) является показанием для оперативного лечения независимо от размеров узлового образования.

Препараты йода в лечении узлового зоба. В лечении узлового зоба используются только профилактические дозировки йода (100–200 мкг в день). Показанием для применения препаратов йода являются следующие:

- малые размеры узлов (до 2 см в диаметре);
- узловой коллоидный зоб, эффективно леченный в течение года L –тироксином.

При использовании препаратов йода наблюдается как позитивный так и негативный эффект:

Позитивный эффект

- Йод влияет на все факторы, ответственные за активирование клеточной пролиферации в щитовидной железе на фоне дефицита йода.
- Йод нивелирует «синдром отмены» L –тироксином.

Негативный эффект при узловом зобе реализуется только при использовании больших (лечебных) доз препаратов йода (опасность развития автономной функции отдельных тиреоидных фолликуляров).

Принимая во внимание тот факт, что узловой коллоидный пролиферирующий зоб представляет собой гетерогенное заболевание, не все узловые образования щитовидной железы небольших размеров, даже при цитологическом заключении «узловой коллоидный пролиферирующий зоб» есть смысл лечить препаратами тиреоидных гормонов или йода. Выбор тактики «консервативное лечение» или «радикальный подход» при узловом коллоидном пролиферирующем зобе во многом зависит не от исходного размера узлового образования, а от его морфологических особенностей, выявляемых уже на этапе цитологического исследования. Ниже суммированы клинические, инструментальные и лабораторные признаки, которые позволяют прогнозировать позитивный эффект от консервативной терапии L –тироксином.

Клинические факторы:

- небольшой исходный размер узла (диаметр до 3 см или объем до 3 мл);
- препарат хорошо переносится пациентом при использовании его адекватных доз.
- Цитологические факторы:
- обилие коллоида;
- наличие групп тироцитов с признаками дистрофии;
- большое число фагоцитов;
- слабо- или средневыраженная пролиферативная активность тиреоцитов.

Эффект лечения L –тироксином не ожидается при наличии следующих факторов:

Клинические факторы:

- большой исходный размер узла (диаметра более 3 см или объем более 3мл);
- непереносимость препарата пациентом.

Цитологические факторы:

- фиброз;
- дегенеративные изменения;
- выражения клеточная гиперплазия;
- лимфоидная инфильтрация;
- активная пролиферация тиреоцитов;
- явления аденоматоза и/или дисплазии в узле.
- Основным критерием безопасности лечения препаратами тиреоидных гормонов должна быть хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных эффектов от него.

Назначения больному определенную терапию, всегда следует учитывать базовые фармакокинетические свойства составляющих лекарство веществ. Период полувыведения тироксина из организма составляет 6–7 дней. Адекватная терапия L-тироксином обычно приводит к стабилизации уровня ТТГ в течение 3–4 недель. Оценка роста узла осуществляется с помощью УЗИ в динамике с измерением размеров узла в трех измерениях.

В определенных случаях при лечении узлового эутирозного зоба применяют комбинированные препараты тиреоидных гормонов и йода, например Тиреокомб, в состав которого входит 70 мкг левотироксина, 10 мкг трийодтиронина и 150 мкг йодида калия. Следует помнить, что йод относится к микроэлементам питания: суточная потребность в нем составляет 100–200 мкг, тогда как среднее потребление йода в йододефицитных регионах составляет менее 100 мкг. Именно недостаток йода играет ключевую роль в формировании сначала диффузного, а затем и узлового коллоидного зоба. Поэтому использование комбинированных препаратов при лечении узлового коллоидного зоба вполне оправдано, особенно у пациентов, проживающих в регионах с умеренной или сильной степенью йодной недостаточности. Следует помнить, что в возрасте старше 50 лет повышается риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза при использовании йода в лечении узлового зоба. Таким образом, назначение комбинированных с йодом препаратов следует производить осторожно и только в случае йододефицитного узлового зоба. Более предпочтительно начинать лечение эутиреоидного узлового зоба именно с L-тироксина, так как в патогенезе зоба, помимо йодной недостаточности, могут принимать участие и другие зобогенные факторы, а также может иметь место врожденный дефект синтеза тиреоидных гормонов.

2. Хирургическое вмешательство. Хотя терапия левотироксином является основным видом лечения при нетоксических зобах от небольшого размера до среднего, такие факторы как большой зоб и подозрение на злокачественное заболевание являются показаниями к операции. Преимуществом операции является возможность значительного сокращения размера зоба при быстром снятии симптомов и определённости гистологического диагноза. К специфическим осложнениям операций относятся повреждения возвратного гортанного нерва и паращитовидных желез. При проведении операций в специализированных клиниках повреждение этих структур имеет место менее чем у 1% больных и зависит от размера зоба и объема резекции.

Удаление больших зобов может повлечь за собой послеоперационные респираторные осложнения в 30% случаев. Хотя удаление загрудинного зоба в основном осуществляется через надрез с области шеи, резекция загрудинных зобов имеет более высокую частоту осложнений. Озабоченность вызывает высокая распространённость рака ЩЖ при загрудинных зобах.Однако эта высокая частота может быть результатом систематической ошибки субъективной оценки.

В отдаленном периоде рецидивирование нетоксического многоузлового зоба наблюдается у 15–40% больных. Риск рецидивов обратно пропорционален объёму послеоперационной культи, при этом такие факторы, как возраст, продолжительность заболевания и уровень ТТГ не являются значимыми. При этой высокой вероятности рецидива обосновано применение L-тироксина в послеоперационном периоде.

Процент повторных операций по поводу рецидивирующего зоба составляет приблизительно 10% от всех тиреоидоэктомий, при этом в 3–10 раз возрастает риск паралича голосовых связок или гипопаратиреоза. Лучшей альтернативой в таких случаях является терапия 131I. Рецидивов зоба можно полностью избежать, если первоначально выполнить тотальную тиреоидэктомию. В некоторых медицинских центрах такой подход в настоящее время является стандартным при лечении многоузлового зоба, видимо, в связи с такой же низкой частотой осложнений, как при субтотальной тиреоидоэктомии.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Отдалённый риск развития гипотиреоза после субтотальной резекции нетоксических многоузловых зобов составляет 10–20%.

3. Терапия ^{131}I. В течение второй половины XX века ^{131}I-терапия применялась для лечения гипертиреоидных нарушений, в первую очередь, болезни Грейвса. При этом было видно, что даже в случае стойкости гипертиреоза, при проведении ^{131}I-терапии наблюдалось сокращение размеров ЩЖ. В связи с этим эффектом в течение последних 20 лет ^{131}I-терапия применялась для лечения компрессивных нетоксических узловых зобов, но в большинстве стран у лиц с гипертиреозом.

Половина эффекта сокращения размеров ЩЖ проявляется в течение первых трёх месяцев. Вторая доза ^{131}I может вызывать сокращение объёма ЩЖ аналогично первой дозе. Зобы больших размеров (более 100 мл) исследовались лишь в нескольких исследованиях. При наличии противопоказаний к хирургическому методу лечения у этих больных со стороны ССС, ЦНС и др. для лечения зобов использовалась радиойодтерапия. Для лечения таких больших размеров необходимо и большее количество ^{131}I, что в большинстве случаев требует госпитализации и изоляции больных. Лечение дозой ^{131}I в 100–150 мК (3700–5550 МБк) возможно в амбулаторном порядке. Одним из вариантов лечения зобов крупных размеров может быть фракционированная терапия, проводимая амбулаторно. Однако такие дозы лучше давать с большими интервалами, чтобы не оказать на ЩЖ сильный стресс, что делает процедуру ещё более громоздкой. Показано, что ^{131}I-терапия может быть эффективна при крупных загрудинных зобах. Однако при таком подходе можно упустить рак. Поэтому доброкачественность поражения должна быть подтверждена проведением ТАБ на доступных доминантных узелках и интерпретирована в свете соответствующих клинических факторов (степень твёрдости железы, скорость роста, наличие лимфаденопатии и т.д.).

В странах СНГ методом выбора при доброкачественных нетоксических многоузловых зобах является преимущественно хирургический метод лечения, так как из-за наличия йододефицита в этих регионах доля злокачественных новообразований щитовидной железы относительно велика. Выражались опасения по поводу возможности увеличения зоба в связи с воздействием радиации, приводящего к возможному обострению компрессии трахеи. Поскольку в некоторых случаях можно наблюдать увеличение роста зоба на 15–25%, следует принимать меры предосторожности при сильной компрессии трахеи. ^{131}I-терапия, в целом, хорошо переносится больными. В небольшом проценте случаев, в основном в течение первого месяца после лечения, можно наблюдать тиреоидит, индуцированный воздействием радиации. Это состояние характеризуется сильным размягчением ЩЖ, повышенным СОЭ и повышением температуры тела. До разрешения тиреоидита, которое происходит обычно в течение нескольких недель, можно принимать противовоспалительные средства. Кроме того, может быть показана кратковременная терапия бета-блокаторами в связи с сопутствующим гипертиреозом, вызываемым выбросом накопленных тиреоидных гормонов в кровоток. Вызывает озабоченность и тот факт, что ^{131}I-терапии может способствовать переходу в болезнь Грейвса у 5% больных с офтальмопатией. Наличие антител к тиреопероксидазе является маркером риска этой ожидаемой аутоиммунной реакции. Это заболевание, напоминающее болезнь Грейвса и развивающееся обычно в течение 1–3 месяцев после лечения, связано с появлением антител к рецептору ТТГ, вероятно, вследствие выброса антигенных компонентов из фолликулярных клеток при ^{131}I-терапии. Это осложнение носит транзиторный характер, однако в редких случаях бывает стойким.

^{131}I-терапия любого тиреоидного заболевания всегда включает определённый риск развития гипофункции ЩЖ, усиливающейся со временем. У больных с диффузным нетоксическим зобом, получивших ^{131}I-терапию, через 1 год перманентный гипотиреоз развивается в 14% случаев. Частота развития перманентного гипотиреоза после ^{131}I-терапии при умеренно увеличенных многоузловых зобах колеблется от 22% до 58% в течение 5–8 лет, чаще имея место у больных с первоначально меньшим по размеру зобом и наличием антител к тиреопероксидазе. Кумулятивный риск развития гипотиреоза после лечения больших зобов теоретически таков же, как и после лечения зобов, меньших по размеру.

Риск развития рака в связи с ^{131}I-терапией во всех проведённых исследованиях мал и не имеет большого клинического значения.

При нетоксических зобах ^{131}I-терапия применяется только в возрасте старше 20 лет. В случае очень крупного зоба терапии высокими дозами ^{131}I должно предпочитаться хирургическое вмешательство, и пока данных о фактической степени отдалённого риска развития рака нет, ^{131}I-терапия не должна применяться у больных моложе 40 лет, если операция в этих случаях абсолютно не противопоказана.

Общие рекомендации по консервативному лечению узлового зоба

При консервативном лечении узлового зоба:

- препаратом выбора является L-тироксин и Эутирокс;
- консервативному лечению подлежат узлы, имеющие диаметр не более 3 см или объем, не превышающий 3 мл;
- дозировка L-тироксина должна быть такой, чтобы уровень ТТГ на фоне лечения находился в пределах 0, 3–1,0 мЕд/л.

На фоне терапии L-тироксином могут быть следующие ситуации:

1. Узел уменьшился в размере. Обычно это начинает происходить между 4-м и 8-м месяцами лечения. Терапия должна быть продолжена до окончания 12-го месяца лечения. После этого L-тироксин отменяется и назначаются препараты йода (ЙодБаланс, Йодомарин) в профилактической дозировке.

2. Узел не меняет своих размеров. Данные узлы не всегда являются нечувствительными к L-тироксину, так как препарат может просто блокировать их дальнейший рост. Лечение должно быть прекращено также через 12 месяцев, после чего следует назначить препарат йода (ЙодБаланс, Йодомарин), а возобновление лечения L-тироксином требуется только в случае роста узла.

3. Размер узла возрос. Требуется оперативное лечение.

4. Назначение профилактических доз йода (ЙодБаланс, Йодомарин) может быть эффективным не только в вышеописанных ситуациях и после прекращения терапии L-тироксином для предотвращения синдрома отмены, но и использоваться как самостоятельный метод лечения при узлах менее 1 см в диаметре.

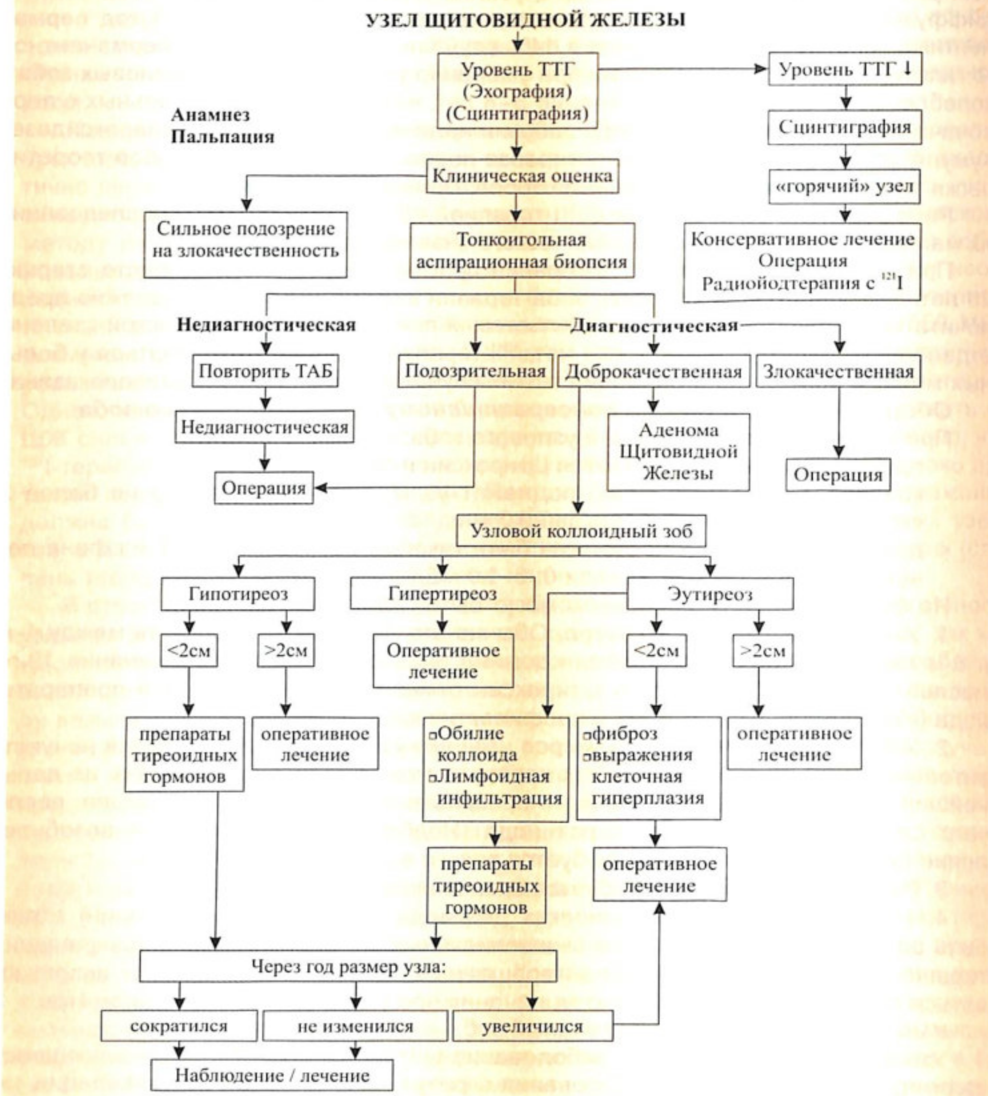
Узловой/многоузловой коллоидный зоб

Узловой коллоидный зоб – заболевание щитовидной железы, проявляющееся формированием узлового образования в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида.

Поскольку йодный дефицит влияет на всю щитовидную железу, процесс узлообразования, как правило, не ограничивается каким-нибудь одним участком или

долей. В результате образуется многоузловой зоб, т.е. узловой коллоидный зоб у лиц, проживающих в йододефицитном регионе, является заболеванием всего органа.

Алгоритм диагностики и лечения узловых образований щитовидной железы



Общие принципы фармакотерапии. Общепринятого подхода к лечению узлового коллоидного зоба нет. При узловых образованиях, имеющих исходный раз-

мер менее 3 см, используют либо супрессивную терапию препаратами левотироксина (в течение года), либо наблюдают за пациентом в динамике, рекомендуя употреблять йодированную соль, ежегодно повторяя УЗИ щитовидной железы. Критериями эффективности лечения служат отсутствие роста узла за период лечения, уменьшение его размеров, отсутствие формирования новых узлов в щитовидной железе. В случае позитивного эффекта левотироксин отменяют и назначают препараты калия йодида в профилактической дозе (150–200 мкг в день). Принципы лечения препаратами тиреоидных гормонов при узловом коллоидном зобе приведены в разделе Узловой зоб.

5.18. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Среди актуальных проблем эндокринологии, онкологии, а в частности тиреоидологии вопросы ранней диагностики и лечения опухолей щитовидной железы в последнее время приобрели особую значимость. Это отмечается неуклонным ростом заболеваемости доброкачественными и злокачественными опухолями щитовидной железы на фоне йоддефицита в Республике Узбекистан. Эта проблема приобретает особое значение на фоне предшествующего зоба, трудностью распознавания на ранних стадиях и сложностью дифференциальной диагностики.

Рак щитовидной железы – самая частая злокачественная опухоль эндокринных желез. Каждый год в США диагностируется 37000 новых случаев тиреоидной карциномы, из них 80–85% – папиллярная карцинома. Заболеваемость дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) в России за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза (с 4, 5 тыс. до 8, 5 тыс. случаев в год). Частота карциномы среди оперированных с заболеваниями щитовидной железы составляет до 30%. Также у детей вероятность выявления карциномы в узлах щитовидной железы составляет 5–10%, а в длительно существующих – до 35–40%.

Распространеность опухолей щитовидной железы.

- 5% населения имеют пальпируемые узлы щитовидной железы
- 30–40% населения имеют непальпируемые узлы щитовидной железы, определяемые на УЗИ.
- 8% пальпируемых узлов представляют собой злокачественные образования щитовидной железы и 90% из них составляет папиллярная карцинома щитовидной железы
- возможно из-за улучшения диагностики частота РЩЖ по сравнению с 1990г удвоилась
- Благодаря широкому внедрению в клиническую практику методов УЗИ и тонкоигольной биопсии под контролем УЗИ значительно улучшилась диагностика «скрытого» РЩЖ. Большая часть представлена папиллярными микрокарциномами и вялотекущими формами макрокарцином (инкапсулированные папиллярные, фолликулярные с минимальной инвазией). В связи с улучшением предоперационной диагностики стали лучше диагностировать-ся клинически агрессивные карциномы ЩЖ на ранних стадиях развития, так как любая карцинома, вне зависимости от потенциала злокачественности, проходит стадию микроопухоли. В последние годы в ведущих клиниках Европы и всего мира накопился значительный опыт диагностики и оценены результаты лечения РЩЖ с использованием различных схем. Кроме того,

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

в 2002 г. Международным противораковым союзом (UICC) была принята новая (6-я) редакция классификации TNM, где в сравнении с предыдущей (5-й редакцией) пересмотрено стадирование РЩЖ.

TNM-классификация (выборочно для ДРЩЖ), 6 ред., действительна с 01.01.2003

Т – первичная опухоль

ТХ – о первичной опухоли не может быть сделано заключения

Т0 – первичная опухоль не найдена

Т1 – опухоль размером до 2 см, локализованная в железе

Т2 – опухоль больше 2 см и до 4 см, ограниченная капсулой железы

Т3 – опухоль размером более 4 см, локализованная только в щитовидной железе или опухоль любого размера с минимальным экстратиреоидальным распространением (распространие в M.sternohyoidales или в паратиреодальные ткани)

Т4a – опухоль распространяется за пределы капсулы щитовидной железы с инвазией одной или нескольких следующих анатомических структур: подкожная клетчатка, трахея, глотка, пищевод, возвратный нерв

T4b – опухоль инфильтрирует парапозвоночные фасции, сосуды средостения и окружает сонную артерию

*мультифокальные опухоли не зависимо от своего гистологического анализа должны быть обозначены буквой «m», причем самая высокая Т-стадия определяет общую классификацию:

N – регинальные лимфатические узлы (ЛУ)

NX – о поражении регинальных ЛУ не может быть сделано заключения

N0 – метастазы в регинальных ЛУ не найдены N1 – метастазы в региональные лимфатические узлы

N1a – поражение ЛУ VI уровня (претрахеально, паратрахеально, прегортанно)

N1b – поражение других шейных ЛУ уни- или билатерально, контралатерально с обеих сторон или только с противоположной стороны и/или верхних ЛУ средостения

** pT, pN, pM категории корреспондируют с T, N, M

*** pN0 – селективная лимфаденоктомия и гистологическое обследование обычно от 6 ЛУ и больше. В случае если обследованные ЛУ свободны от опухоли, но их количество не достигает 6, должна присваиваться pN0-стадия

М – отдаленные метастазы

МХ – об отдаленных метастазах не может быть сделано заключения

М0 – отдаленные метастазы не определяются

М1 – имеются отдаленные метастазы



Топографическая схема расположения лимфатических узлов шеи, куда может метастазировать рак щитовидной железы.

Уровень I (отмечено голубым цветом) ограничен телом Mandibula, передним брюшком контралатеральной M. digastricus, а также передним и задним брюшком находящейся на каждой стороне M. digastricus.

Уровень глубоких шейных ЛУ (**уровень II–IV**), отмечено красным цветом.

Уровень II (краниально) достигает основания черепа и бифуркации сонной артерии. Дорзально он ограничивается задним краем, а вентрально латеральной частью M. sternocleidomastoideus.

Уровень III (медиально) находится от бифуркации сонной артерии до пересечения M. omohyoideus с V. jugularis interna.

Уровень IV (каудально) ограничивается пересечением M. omohyoideus с V. jugularis interna и до ключицы. Дорзальные и вентральные границы уровней III и IV соответствуют региону II.

Уровень V (отмечен желтым цветом) включает все ЛУ так называемого «заднего треугольника». Задняя граница- передний край M. trapezius, впереди задний край M. Sternocleidomastoideus, каудально-ключица.

Уровень VI (отмечен зеленым цветом) распространяется от основания языка до яремной области. Латеральная граница- с двух сторон медиально A. carotis.

Этиология рака щитовидной железы. *Гормональное воздействие.* При экспериментальных исследованиях выявлено, что повышенное содержание тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в крови является важным этиологическим и патогенетическим фактором развития опухолей щитовидной железы. Вместе с тем подавление секреции ТТГ тиреоидными гормонами вызывает лечебный эффект при дифференцированном раке щитовидной железы. Обнаружено, что исходный уровень ТТГ при раке щитовидной железы значительно выше, чем при отсутствии патологии в органе.



Больная З. 42 г. Д-з: Папиллярная карцинома щитовидной железы. T4aN1aM0

Ионизирующее излучение. Установлено, что ионизирующее излучение является причиной развития рака в щитовидной железе. В 1978 г. I. Cerlethy и соавт. показали, что у лиц, подвергшихся в детстве рентгеновскому облучению области головы и шеи (по поводу лимфаденитов, увеличения миндалин, аденоидов и т. д.), рак щитовидной железы был выявлен в 19, 6 % случаев. Среди японцев, подвергшихся облучению при взрыве атомных бомб в Херасиме и Нагасаки, рак щитовидной железы наблюдался в 10 раз чаще, чем среди остального населения Японии (R.Sempson и соавт., 1974). Отмечен рост заболеваемости раком щитовидной железы у лиц, попавших под воздействие ионизирующей радиации после аварии на Чернобыльской АЭС. В России (Брянская, Тульская, Рязанская и Орловская области), по данным В.В. Двойрина и Е.А. Акселя (1993 г.), уровень заболеваемости раком щитовидной железы у детей в возрасте 5–9 лет после аварии увеличился в 4, 6–15, 7 раза по сравнению со средним по стране.

Другие факторы, способствующие развитию заболеваний щитовидной железы. Изучение проблемы рака щитовидной железы в последнее время позволило установить ряд факторов, имеющих прямое отношение к развитию заболевания. Отмечено, что у больных папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы предрасполагающие факторы были выявлены в 84 – 86 % случаев, при этом сочетание нескольких факторов имеет место у большинства больных (60, 5%).

Таблица 5.18.1

Частота факторов, способствующих развитию заболеваний щитовидной железы, %

Предрасполагающий фактор	Доброкачественные опухоли	Рак
Заболевание женских половых органов	51,4	44,8
Заболевание щитовидной железы и других эндокринных органов у близких родственников	32,4	34,6
Опухоли и дисгормональные заболевания молочных желез	10,8	5,1
Профессиональные вредности (ионизирующее излучение, работа в горячих цехах, с тяжелыми металлами)	16,2	18,4

Вопрос взаимосвязи рака и «фоновых» процессов является одним из основных в онкологии, так как он касается причинно-следственных отношений в канцерогенезе. Установлено, что дефицит йода в организме служит основной причиной гиперплазии щитовидной железы. Обычно такая гиперплазия является компенсаторной, но иногда становится необратимой. Этому процессу могут способствовать также факторы, блокирующие синтез тиреоидных гормонов. Таким образом, развитию злокачественных новообразований в железе нередко предшествуют узловой зоб, диффузная и узловая гиперплазии, доброкачественные опухоли (аденома) (таблица 5.18.1).

Гистогенез. До 1962 г. щитовидную железу рассматривали как орган с мономорфной клеточной структурой, представленной только фолликулярными клетками (позднее получивших название А-клеток), функция которых связана с синтезом тироксина. В период с 1962 по 1968 г. в щитовидной железе обнаружены и описаны парафолликулярные клетки, продуцирующие полипептидный гормон – кальцитонин (С-клетки). Эти клетки являются нейроэктодермальными по своей природе. Они вырабатывают полипептидные гормоны, которые способны к активному накоплению предшественников моноаминов и их декарбоксилированию (amine precursos uptake and dekarboxylation), в связи с чем их относят к APUD-системе. В 1970 – 1972 гг. в щитовидной железе была открыта мощная клеточная система, накапливающая биогенный моноамин – серотонин, которую в настоящее время именуют В-клетками.

Рак из фолликулярных клеток щитовидной железы делится на три группы: папиллярный, фолликулярный и анапластический (недифференцированный).

Таблица 6.18.2

Гистогенетическая классификация опухолей щитовидной железы

Источник развития	Гистологическая структура опухолей	
	доброкачественные	злокачественные
Фолликулярные А-клетки	▫ папиллярная аденома ▫ фолликулярная аденома ▫ трабекулярная аденома	▫ папиллярная аденокарцинома ▫ фолликулярная аденокарцинома ▫ недифференцированный рак
Фолликулярные В-клетки	▫ папиллярная аденома ▫ фолликулярная аденома ▫ трабекулярная аденома	▫ папиллярная аденокарцинома ▫ фолликулярная аденокарцинома ▫ недифференцированный рак
С-клетки	солидная аденома	солидный рак с амилоидозом стромы (медуллярный рак)
Метаплазированный эпите-	–	плоскоклеточный рак
Неэпителиальные клетки	фиброма, лейомиома, гемангиома, тератома и др.	фибросаркома, лейомиосаркома, гемангиоэндотелиома, гемангиосаркома, лимфосаркома, лимфогранулематоз и др.
Эпителиальные и неэпителиальные клетки	неклассифицируемые опухоли	

Папиллярный рак. Папиллярный рак составляет 80% всех первичных злокачественных опухолей щитовидной железы. Обычно папиллярный рак, не считая его особых вариантов, составляет 70–75% всех опухолей, входящих в эту категорию. Они, как правило, растут медленно и метастазируют в регионапьные лимфатические узлы; легочные метастазы при первичном обращении больных обнаруживаются в 4% случаев. Обладает способностью к инфильтративному росту с инвазией в капсулу, лимфоузлы и редко в кровеносные сосуды. К вариантам папиллярных карцином, имеющий хороший клинический прогноз, относятся папиллярная микрокарцинома (≤ 1,0 см в диаметре), обычный папиллярный рак, инкапсулированный папиллярный рак и фолликулярный вариант папиллярного рака. На долю всех этих вариантов вместе приходится около 90% всех случаев папиллярного рака. Около 50% из них теряют способность концентрировать йод и поэтому требуют ранних и активных терапевтических вмешательств. Соотношение женщин к мужчинам, страдающим ПРЩЖ составляет 3, 5:1. Около 10% больных составляют пациенты младше 20 лет.

Фолликулярный рак. При тонкоигольной аспирационной биопсии фолликулярный рак нельзя отличить от доброкачественной аденомы, поскольку необходимо обнаружить капсулу или прорастание сосудов, поэтому диагноз доброкачественной фолликулярной аденомы устанавливается после операции. Фолликулярный рак составляет 10% среди вновь выявленных раков ЩЖ в США. ФРЩЖ чаще солитарный, реже мультифокальный.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Анапластический рак. Анапластический рак (недифференцированная карцинома) отличается крайне агрессивным ростом, что характеризуется компрессией органов шеи, средостения и гибелью больного.

Рак из С-клеток

Медулярный рак. Медуллярный рак возникает из С-клеток (парафолликулярных) ЩЖ. Эта опухоль составляет от 3 до 13% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Чаще встречается у женщин в возрасте около 45 лет. При МРЩЖ в основном секретируется кальцитонин, что является его маркером. Часто метастазирует, поражая печень, средостение, редко кости. 5-летняя выживаемость составляет 50%. Бывает спорадическим (75%), семейным (25%). Входит в состав МЭН IIА (30%) и МЭН IIБ (5%).

Клиника и диагностика рака щитовидной железы. Клинические проявления рака щитовидной железы очень разнообразны и зависят от морфологической формы опухоли. Дифференцированный рак щитовидной железы может длительное время не отличаться от клинического течения узлового зоба. Такую форму называют «латентным» раком или локальным клиническим вариантом. Отсутствие явных изменений в щитовидной железе приводит многих специалистов к ошибочной тактике наблюдения, необоснованному назначению гормонотерапии, нерадикальным хирургическим вмешательствам и т.д. Нередко первым клиническим проявлением дифференцированных аденокарцином (в особенности папиллярного рака) могут быть метастазы рака в лимфатические узлы шеи. При этом метастазы рака в 10 раз быстрее увеличиваются в размерах, чем первичный очаг в железе. В связи с этим папиллярный рак щитовидной железы может протекать как метастатический клинический вариант, нередко определяемый в специальной литературе как «скрытый рак» щитовидной железы. Следует отметить, что для папиллярной аденокарциномы характерен высокий процент метастатического поражения лимфатических узлов шеи, составляющий 40 – 81,3%. Отдаленные метастазы отмечаются в 40–44% случаев.

- Фолликулярный рак встречается реже, чем папиллярная форма. Клинически единственным проявлением заболевания остается медленно увеличивающаяся опухоль в щитовидной железе, развивающаяся годами и не вызывающая у больных каких-либо других жалоб. А с учетом редкого метастазирования в регионарные лимфатические узлы (2 – 10 %) фолликулярные формы рака щитовидной железы имеют локальный клинический вариант.
- Недифференцированные формы рака щитовидной железы встречаются редко, в 4 – 5 % случаев. Опухоль состоит как бы из нескольких узлов, слившихся в единый конгломерат без четких границ. Процесс протекает быстро, опухоль инфильтрирует окружающие анатомические структуры и часто (до 70 %) метастазирует в регионарные лимфатические узлы. Клинически недифференцированные раки имеют локально-метастатический вариант течения.
- ***Медуллярный рак*** возникает из С-клеток (парафолликулярных) ЩЖ. Патогенетической основой медуллярного рака щитовидной железы, является точечная мутация RET-протоонкогена длинного плеча хромосомы 10. Это сравнительно редкая форма опухоли, составляющая, по данным литературы, от 3 до 13% всех злокачественных опухолей ЩЖ. Медуллярный рак чаще встречается у женщин в возрасте около 45 лет и относится к категории умеренно дифференцированных опухолей. Медуллярный рак ЩЖ гормонально-активный и секретирует различные биологически активные субстанции: кальцитонин, раково-эмбриональный антиген (CEA), гистаминазу, нейрон-специфическую энолазу (NSE), соматостатин, тиреоглобулин, ТТГ, АКТГ, серотонин, хромогранины А, В и С, синапторизин, субстанцию Р, проопиомеланокортин и другие. С-клетки, из которых возникает медуллярный рак, входят в состав диссеминированной или диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы). Медуллярная карцинома часто метастазирует (40–50%) главным образом по лимфатическим путям, поражая печень, средостение, редко кости. 5-летняя выживаемость больных с метастатической формой медуллярного рака составляет 50%. Но встречается и локальная (без метастазов) форма, где 10-летняя выживаемость достигает 60–90%.

Классификация форм медуллярного рака щитовидной железы

1) спорадические опухоли (около 75%).
2) семейные формы (около 25%).

Множественная Эндокринная Неоплазия типа 2А – МЭН 2А (около 30%):

- медуллярный рак щитовидной железы;
- феохромоцитома;
- аденома паращитовидных желез.
- Множественная Эндокринная Неоплазия 2В типа – МЭН 2В (около 5%):
- медуллярный рак щитовидной железы;
- феохромоцитома;
- марфаноидный статус;
- невриномы.

Медуллярный рак (МР) бывает спорадическим и семейным. Последний вариант возникает в результате мутации, передаваемой по аутосомно-доминантному типу. Наследственная форма МР может встречаться как часть множественных эндокринных неоплазий (МЭН 2А типа, синдром Сиппла) – синдром, включающий, кроме медуллярного рака, феохромоцитому и гиперплазию паращитовидных желез, или МЭН 2В, включающий феохромоцитомы, невромы слизистых оболочек, марфаноидную внешность больных. Синдром МЭН 2 также может быть представлен как МЭН 2А с кожными проявлениями и МЭН 2В с болезнью Гиршпрунга. Во всех формах наследственного МР выявлена мутация RETпротоонкогена в 10-йхромосоме.

- Макроскопически на разрезе ткань медуллярного рака светло-желтого цвета с участками кровоизлияний. В центре обычно имеется участок западения, более плотный, чем остальная часть узла. Мелкие опухоли чаще всего выявляются на стыке верхней и средней третей долей ЩЖ, т.е. там, где обычно находится большое количество С-клеток.
- Микроскопически некоторые авторы различают мономорфноклеточный, веретеноклеточный и полиморфноклеточный варианты медуллярной карциномы. Характерны изменения в строме, которая образована гиалинизированной фиброзной тканью с глыбками амилоида. Гиалиноз наиболее выражен в центре узла, который представлен в виде обширного очага гиалинизированной фиброзной ткани с большим количеством амилоида.

Опухолевая ткань нередко прорастает капсулу железы, имеются очаги инвазии в противоположной доле. Клетки медуллярного рака растут по ходу лимфатических сосудов. В связи с многообразием гистологического строения некоторые авторы предлагают выделять варианты медуллярного рака, такие как фолликулярный, папиллярный, мелкоклеточный, гигантоклеточный, светлоклеточный и другие.

- Медуллярный рак щитовидной железы может быть мультигормональным и помимо катехоламинов (адреналин, норадреналин, ДОФА-декарбоксилаза) вырабатывать кальциотонин, серотонин и простагландин, избыток которых иногда приводит к диарее. Ее отмечают у 25–32% больных медуллярным раком щитовидной железы.
- Эта форма рака отличается высокой частотой регионарного метастазирования (40–55%), при этом нередко имеет место двустороннее поражение метастазами лимфатических узлов.
- Плоскоклеточный рак щитовидной железы гистологически связан с остатками эмбриональных клеток элементов щитовидно-язычного протока, встречается крайне редко. Чаще может быть отмечен вследствие прорастания в железу опухолевого процесса из гортани, пищевода и других органов верхних дыхательно-пищеварительных путей. В этой связи важен дифференциальный диагноз первичной опухоли, развивающейся в самой щитовидной железе, и вторичной, т. е. злокачественным новообразованием другого органа, вышедшим за его пределы и прорастающим щитовидную железу.
- Саркомы щитовидной железы так же не являются характерной морфологической формой для щитовидной железы, как и плоскоклеточный рак. В то же время в специальной литературе имеются описания единичных наблюдений фибросарком, лейомиосарком, опухолей сосудистого генеза. Известны случаи лимфосарком, развивающихся на фоне тиреоидита Хашимото и лимфогранулематоза.
- Многообразие клинических проявлений рака щитовидной железы свидетельствует о вариабельности течения данного заболевания и требует онкологической настороженности ко всем больным, страдающих любой патологией в щитовидной железе.
- Оценивая основные жалобы больных дифференцированными формами рака щитовидной железы (папиллярной и фолликулярной аденокарциномой), больные часто жалуются на наличие опухоли в области железы (50–63%), для анаплазированного рака в большей степени присущи жалобы, связанные с распространенностью процесса, затрагивающего соседние анатомические структуры (изменения тембра голоса, удушье, нарушение глотания), а также общие клинические симптомы (быстрый темп роста опухоли, повышение температуры тела, потеря массы тела, общая слабость, потливость и др.).

Диагностика рака щитовидной железы. Клиническая диагностика рака щитовидной железы основывается на данных анамнеза (срок появления опухоли в железе), изменении темпа роста опухоли, асимметричности поражения, изменении сферичности контуров железы, плотности опухоли. Злокачественное новообразование прорастает в ткань железы и теряет свою сферичность. Возникновение опухолевого узла в здоровой ткани железы заставляет заподозрить его злокачественный характер, особенно у лиц старше 40 лет. При этом важную роль играет быстрый темп роста опухоли, вначале асимметрично располагающейся в одной доле железы. Новообразование имеет плотную или деревянистую консистенцию. Иногда отмеяаются явления пареза возвратного нерва, из-за прорастания или сдавления трахеи опухолью.

Ультрасонография может выявить:

1. Узлы диаметром более 3 мм
2. Дать характеристику узлу – кистозные участки, краевые характеристики (имеется ободок вокруг узла), внутреннюю консистенцию, эхо характеристики и кальцификаты.

УЗИ характеристики доброкачественных узлов

- Гладкие, хорошо определяемые края
- гомогенная внутренняя консистенция
- гиперэхогенность
- наличие полного окаймления
- грубые, большие, разбросанные или расположенные по периферии (как яичная скорлупа), кальцификаты
- низкий цветной Допплер кровоток

УЗИ характеристики злокачественности

- Края узла неровные, плохо очертены
- Гетерогенное внутреннее содержимое
- Гипоэхогенность
- Неполное окаймление
- Микрокальцификаты
- Повышенный цветной Допплер кровток
- Наличие патологических шейных лимфоузлов

Инструментальная диагностика основывается на данных ультразвуковой томографии и/или радиоизотопного метода. В том и другом случае, как правило, устанавливают топический диагноз, т. е. определяют точную локализацию опухоли, а также истинные ее размеры и отношение к окружающим тканям.

Для оценки улов нет необходимости в использовании КТ и МРТ кроме:

- КТ необходимо при больших узлах до операции для определения инвазии трахеи и ее сужения.
- МРТ и магнитнорезонансная ангиография может быть полезной для оценки вовлечения сосудов при больших злокачественных образованиях.
- Ультрасонография щитовидной железы должна стать начальной и первичной визуализационной модальностью при узлах щитовидной железы.

При радиоизотопном методе можно определить и «функциональную» активность новообразования, т. е. устанавливают степень накопления радионуклида тканью железы и опухоли. При неопластических процессах выявляются «холодные» узлы, при гиперпластических – «теплые» или «горячие». Степень вероятности диагностировать рак при исследовании пунктата из так называемого холодного узла значительно выше, однако следует подчеркнуть, что любое узловое образование, выявленное в ткани щитовидной железы, должно быть подвергнуто пункционной аспирационной биопсии. Наиболее целесообразно пунктировать опухоль, имеющую размеры не менее 0,8 см. Точность цитологического исследо-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

вания составляет 96%, при этом клеточная принадлежность опухоли определяется в 78% случаев.

Техника тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ). ТАБ предпочтительно проводить в амбулаторных условиях. Пациента необходимо проинформировать об ограничениях этой диагностической процедуры (возможность получения неадекватного пунктата или т.н. «неопределенного» заключения цитологического исследования), а также о её безболезненности и отсутствии каких-либо значимых осложнений.

Сцинтиграфия и цитология

До внедрения тонкоигольной аспирационной биопсии все холодные узлы на сцинтиграфии подвергались хирургическому лечению.

- В настоящее время нет необходимости в сцинти графии узлов.
- Рекомендуется определение уровня ТТГ и, если ТТГ подавлен, необходимо подтвердить «горячий» узел на сцинтиграфии.
- Возможность злокачественности «горячего» узла чрезвычайно низка и нет необходимости в цитологии.
- Пациент находится в положении лежа с подушкой под головой, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. Узловое образование пальпируется, после чего пациенту предлагается несколько раз проглотить слюну, чтобы этого не произошло во время пункции. Большинство авторов рекомендует использовать иглы 23G размера и шприц на 20 мл. Игла вводится в узел, после чего осуществляется медленная аспирация, которая прекращается сразу после появления в шприце аспирата и до смещения иглы в сторону, что позволяет избежать попадания в аспират содержимого канала, сделанного иглой. ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. К ним можно отнести подкожные гематомы, кровоизлияния в области узла и сохраняющуюся некоторое время локальную болезненность. В редких случаях, после аспирации кистозных образований, могут развиваться острые воспалительные процессы. Существуют отдельные редкие описания развития острого тиреоидита, преходящей брадикардии и транзиторного пареза голосовой связки. Более качественную ТАБ можно сделать под контролем УЗИ.

Лечение рака щитовидной железы. Узловые образования щитовидной железы неопластического характера, а так же гиперпластические процессы при отсутствии явной положительной динамики от проводимой консервативной терапии должны быть оперированы.

Папиллярная карцинома: ключевые положения для успешной операции. Выделены три фазы: *Предоперационная фаза*

1. Рутиное использование УЗИ, когда результаты цитологии или позитивные, или подозрительные.

2. Необходимо картирование области шеи, где выделяются 6 отделений расположения лифатических узлов. Это позволяет хирургу планировать объем операции.

3. По данным клиники Mayo за 1999 по 2004 из 551 операций в 12,7% (70 больных) непальпируемые узлы были обнаружены в латеральном отделении и 1,8% (10 больных) – в центральном. У 40% больных предоперационная ультрасонография изменила ход операции при пальпируемых лимфоузлах.

Интраоперационная фаза.

1. По данным клиники Mayo около 50% больных перенесших первичную операцию по поводу ПКЩЖ имели лимфметастазы в центральном отделении, хотя предоперационная диагностика была затруднена из-за присутствия щитовидной железы.

2. Поэтому центральная лимфаденэктомия внесена в стандарт хирургического лечения.

3. В стандарт операции внесены 3, 4 и передняя часть 5 боковых отделов. 2 отдел требует значительного расширения разреза и проводится при наличии пальпируемых лимфоузлов или имеются показания по ультрасонографии

Послеоперационная фаза

1. Необходим мониторинг за уровнем ТТГ-стимулированного Tg, а также ультрасонографии области шеи.

2. Порог Tg 2 mcg/L является показанием для дальнейших визуализационных поисков рецидивных метастазов в лимфоузлы даже меньше чем 1 см.

3. Маленькие размеры требуют тщательной предоперационной визуализации и аккуратного хирургического иссечения всех патол. участков

4. По результатам клиники Mayo 1999–2006гг оперировано 421 больной с п/о наблюдением 3,3г и рецидив был предотвращен в 96%, а гипопаратиреоз и повреждение n.reccurens 1%.

При этом, учитывая достаточно высокий риск выявления на этом фоне рака щитовидной железы, следует выполнять экстракапсулярное хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии с резекцией перешейка. Оставшаяся доля железы в полной мере компенсирует потребность организма тиреоидными гормонами, а в случае выявления злокачественной опухоли в удаленном макропрепарате, необходимо провести заключительную операцию и удалить оставшуюся ткань щитовидной железы.

Ведущим методом лечения рака щитовидной железы является хирургический – тотальная тиреоидэктомия. Оперативное вмешательство выполняются экстракапсулярно. Отмечая высокий процент метастатического поражения регионарных лимфатических узлов необходимо провесим превентивную их диссекцию. Наличие метастазов рака щитовидной железы в регионарных зонах при дифференцированных формах опухоли (папиллярная и фолликулярная аденокарциномы) не ухудшает прогноз для больного.

Лучевая терапия дифференцированных форм рака щитовидной железы не эффективна и не улучшает отдаленных результатов лечения больных, в связи с чем ее использование в лечении папиллярной и фолликулярной аденокарциномы нецелесообразно. Лучевая терапия показана больным недифференцированным раком щитовидной железы и применяется в комбинации с хирургическим методом при лечении медуллярного рака щитовидной железы.

Радиоактивный йод (I131) используется после хирургического лечения, для полной аблации оставшихся клеток рака ЩЖ, а также при лечении отдаленных метастазов дифференцированных опухолей щитовидной железы после выполнения у таких больных тиреоидэктомии.

Рак щитовидной железы и радиойодтерапия (РЙТ)

1. Радиойодтерапия стала частым и успешным методом лечения рака щитовидной железы.

2. Однако, преимущества РЙТ были показаны только на отдельных субгруппах больных с РЩЖ.

3. После проведенной операции применение РЙТ должно быть селективным.

4. Послеоперационно РЙТ может быть использована в 3-х целях: 1. облучение любого персистирующего неопластического очага для предовращения рецидива; 2. уничтожить остатки ткани ЩЖ для достижения неопределяемого Tg, в отсутствии антител к Tg. 3. для проведения сканирования всего тела через 2–5 дней после РЙТ для выявления метастазов.

Побочные эффекты РЙТ

1. Может стать причиной лейкемии

2. Привести к нарушению фертильности

3. Вызвать отек слюнных желез и как следствие сухости во рту, лакримальные нарушения, тошноту и потери вкуса.

4. В отдаленном периоде ко вторичному раку

Какие больные нуждаются в РЙТ:

1. Американская совместная комиссия против рака (AJCC/TNM) классифицирует пациентов на три категории: пациентов с низким, средним и высоким риском к рецидиву.

2. У пациентов с низким риском – риск рецидива составляет 2%; со средним – 19% и с высоким риском – 67%

3. РЙТ может быть использована у пациентов с низким и средним риском селективно.

4. РЙТ рекомендуется у всех больных с метастазами со способностью концентрировать радиойод

5. РЙТ не рекомендуется у больных с унифокальным раком менее 1см, а также у пациентов с мультифокальным папиллярным раком, когда каждый очаг меньше, чем 1 см в отсутствии других характеристик повышающих риск.

6. Диагностическое сканирование всего тела не является рутиным методом. Он может быть использован во время наблюдения за больным при наличии какой-то патологии, включая повышенный уровень сывороточного Tg и при наличии антител к Tg.

7. Используется УЗИ шеи и Tgстимулированный рекомбинантным ТТГ или отмены LT4 за три недели до РЙТ

8. РЙТ должна применятся селективно у больных с низким риском: с 1 стадией заболевания, молодых, с маленькими первичными узлами, без метастазов в лимфоузлы и без экстратиреоидальной инвазии.

9. Для дальнейшего стратификации риска можно использовать сыв.Tg через 6–8 недель после тиреоидэктомии на фоне супрессивной терапии

10. РЙТ используется у возрастных пациентов, с большими узлами, при вовлечении лимфоузлов и у пациентов с высоким риском подтипов дифф.рака щж (высокие клетки, инсулярные и др).

11. Пациенты с низким и средним риском нуждающиеся в РЙТ должны быть подготовлены rhTSH. Необходимо использовать минимальные дозы для достижения успешной абляции (30–50 mCiI131 или 1, 1GBq).

12. Рефрактерные к радиойоду пациенты не должны лечиться I131.

Химиотерапия не эффективна при раке щитовидной железы и поэтому не рекомендуется.

Гормонотерапию назначают после операции в максимально высоких дозах, для того, чтобы предотвратить рост возможно оставшихся клеток. Также ее целесообразно применять в лечении неоперабельных дифференцированных опухолей щитовидной железы или их метастазов.

Диагностика рецидива папиллярной карциномы щитовидной железы.

1. Рецидив ПКЩЖ после успешной операции возникает у 15–30% пациентов.

2. П/о наблюдение за больными при помощи высокоразрешающей УЗИ стало рутиным, обладая 90% чувствительностью и 88% специфичностью в определении локорегиональных рецидивов.

3. УЗИ способно определять 2–5мм рецидивы, которые не определяются RAI, CT, MRI, PET.

4. УЗИ-идеальный метод из-за высокой чувствительности, неинвазивности, доступности, дешевизны.

Диагностика и лечение рецидива ПКЩЖ

1. Для точной диагностики рекомендуется создание «дорожной карты» – предоперационной УЗИ локализации рецидивных очагов.

2. Необходимо провести цитологию под контролем УЗИ.

3. Это снизит процент п/о осложнений.

4. Все цитологически подтвержденные участки, а также УЗИ подозрительные очаги без цитологии требуют хирургического лечения.

5. Может развиться рецидив даже после предварительного иссечения центральных и латеральных лимфоузлов. Если это случилось, требуется хирургическое иссечение только метастатических лимфоузлов.

Ниже приведены прогностические системы, разработанные ведущими клиниками и объединенными группами по изучению РЩЖ.

AMES (Age, Metastasis, Extent, Size).Данная система предложена клиникой Lahey (Бостон, США). Согласно этой классификации, выделены две группы больных: высокого и низкого рисков. В группу низкого риска включены пациенты моложе 41 года (для мужчин) и моложе 51 года (для женщин), не имеющие отдаленных метастазов; пожилые пациенты, у которых опухоль не выходит за пределы ЩЖ (папиллярный рак) и микроинвазивная фолликулярная карцинома; первичная опухоль меньше 5 см в диаметре. Все остальные пациенты отнесены к группе высокого риска. В клинике Lahey наблюдалось 310 пациентов с различными видами карцином ЩЖ в течение 20 лет, 89% из них были классифицированы как пациенты с низким риском, а 11% – с высоким. Частота возникновения рецидива заболевания в группе низкого риска составила 5%, а уровень смертности – 1,8%, в то время как в группе высокого риска – 55 и 46% соответственно.

AGES (Age, Grade (histologic), Extent, Size).Эта система была разработана в клинике Mayo (Рочестер, США) для пациентов с папиллярной карциномой. Важными прогностическими моментами явились: отдаленные метастазы, анамнез заболевания и возраст пациента на момент выявления опухоли, размеры опухоли, инвазия капсулы и гистологическая структура опухоли. Уровень смертности у пациентов 1 стадии заболевания, которые составили 85%, был равен 1% в течение 20 лет. Во II, III, IV стадиях – 20, 67, 87% соответственно. Эта классификация может быть применена и в отношении фолликулярного рака, тогда разница в выживаемости у этой группы больных по сравнению с папиллярной карциномой будет незначительна. Применение этой классификации к другим группам больных

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ограничено, так как использование гистологической градации опухоли возможно только в клинике Mayo.

MACIS (Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size). Эта прогностическая опухоли формируется следующим образом: 3,1 (для пациентов до 40 лет) или 0, 08 – на возраст (если старше 40 лет) + 1,3 – на размер опухоли в сантиметрах + 1 (если опухоль резецирована неполностью) + 1 (если опухоль местно распространенная) + 3 (если имеются отдаленные метастазы). Используя эту классификацию у пациентов с папиллярной карциномой, наблюдавшихся в течение 20 лет, уровень смертности в 1-й группе (сумма баллов менее 6) составил 1%, во 2-й группе (от 6 до 6, 99 баллов) – 11%, в 3-й группе (от 7 до 7, 99 баллов) – 44%, в 4-й группе (сумма баллов 8 и более) – 76%.

University of Chicago. Классификация, предложенная специалистами из Чикагского Университета, проста для запоминания. Согласно этой классификации, все больные разделены на классы. К 1-му классу отнесены пациенты с РЩЖ без инвазии капсулы (интратиреоидные опухоли), 2-йкласс – больные с поражением регионарных лимфатических узлов, 3-йкласс – пациенты с инвазивным ростом опухоли (выход за пределы ЩЖ или ThIV) и к 4-му классу отнесены пациенты с отдаленными метастазами. 269 больных наблюдались в университете в течение 20 лет. Уровень смертности в 1-м классе составил 1%, во 2-м, 3-м, 4-м классах – 3,14, 70% соответственно. Среди 49 пациентов с фолликулярной карциномой, наблюдавшихся в течение 25 лет, уровень смертности составил от 14% в 1-м классе до 50% в 4-м классе.

Ohio State University. Согласно ретроспективному анализу и изучению отдаленных результатов хирургического лечения 1355 больных, в университете была разработана следующая классификация рака ЩЖ по стадиям.

1 стадия – первичная опухоль меньше 1,5 см в диаметре;

2 стадия – первичная опухоль от 1,5 до 4, 4 см в диаметре или имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами, или многофокусное поражение ЩЖ (более 3 фокусов карциномы);

3 стадия – первичная опухоль менее 4, 5 см в диаметре, но распространяющаяся за пределы капсулы ЩЖ;

4 стадия – имеются отдаленные метастазы.

Больные наблюдались в течение 30 лет. Уровень смертности больных с I стадией заболевания (13% наблюдению составил 0%, со II стадией (70%) – 6%; с III стадией (15%) – 14% и с IV стадией (2% больных) уровень смертности составил 65%. Прогноз у больных I-III стадии заболевания определяется возрастом, началом терапии не позднее 12 мес. от манифестации болезни, наличием регионарных метастазов, выходом опухоли за пределы капсулы ЩЖ, размером опухоли и полом.

EORTC (The European Organization for Research on Treatment of Cancer).Европейская научно-исследовательская организация по лечению злокачественных опухолей ЩЖ разработала прогностическую классификацию РЩЖ, основанную на многокомпонентном анализе 507 пациентов. Количество баллов подсчитывается следующим образом: возраст + 12 (если пациент мужчина), + 10 (если у пациента низкодифференцированная фолликулярная карцинома), + 10 (если опухоль прорастает капсулу ЩЖ), + 15 (если имеется 1 отдаленный метастаз) и + 30 (если много отдаленных метастазов). Пациенты с суммой баллов менее 50 относятся к 1-й группе, от 50 до 65 – ко 2-й, от 66 до 83 – к 3-й, от 84 до 108 – к 4-й и более 108 – к 5-й.

NTCTCS (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study).В 1986 г. Национальная организация США по лечению злокачественных опухолей ЩЖ создала свою классификацию в отношении фолликулярного и папиллярного раков. При этом были учтены следующие параметры: возраст пациента, тип опухоли, размеры опухоли, наличие обширной инвазии капсулы, регионарных и отдаленных метастазов. Эта четырехстадийная классификация создана на основании 40-месячного наблюдения за 1400 пациентами для более точного прогнозирования выживаемости и выздоровления. Наиболее значимыми факторами в отношении папиллярной карциномы явились: размеры опухоли, инвазия капсулы и наличие метастазов. Для фолликулярной карциномы: возраст, размер опухоли, метастазы за пределами шеи, низкая степень дифференцировки. Отличием данной классификации от предыдущих является более точное прогнозирование вероятности смерти и выздоровления.

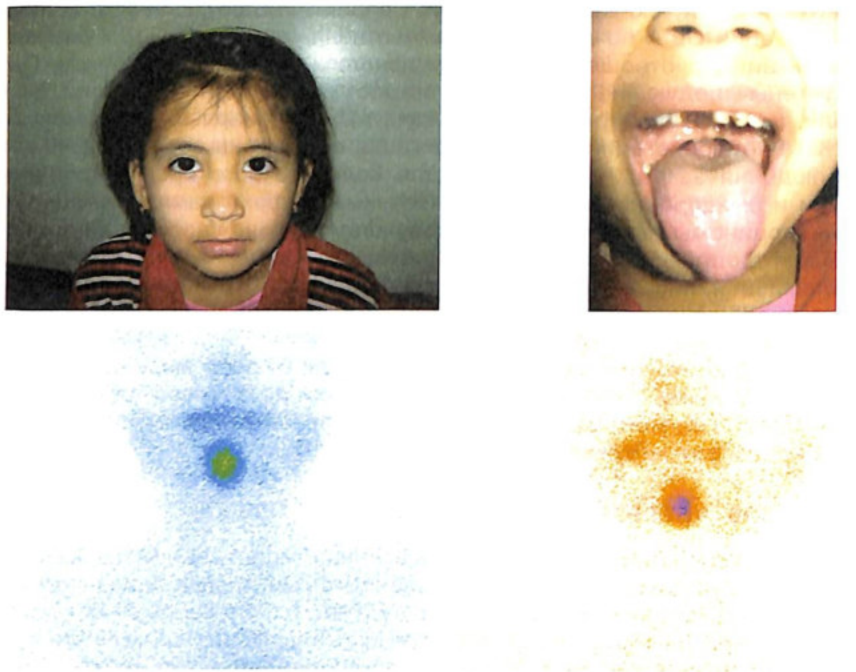
Следует отметить, что клиницисты и исследователи во всем мире чаще пользуются классификациями TNM и NTCTCS. Однако многие классификации, за исключением MASIC, не учитывают наличие резидуальных опухолей, терапии радиоактивным йодом или наружное облучение.

5.19. АБЕРРАНТНЫЙ ЗОБ (ЗОБ КОРНЯ ЯЗЫКА)

Аберрантная щитовидная железа – это добавочная тиреоидная ткань, которая развивается из эктопированных зачатков и, наряду, с имеющейся в обычном месте щитовидной железой, располагается в других местах. По своему местонахождению в литературе описаны струмы надгортанника, щитовидно-язычного протока, корня языка. Подобные наблюдения чрезвычайно редки и в практической работе врача-оториноларинголога наблюдаются как исключение. Между тем своевременно принятые меры предупреждают возможное развитие гипертиреоза и малигнизацию тиреоидной ткани. В процессе эмбриогенеза щитовидной железы возможны два вида нарушений. Зачаток щитовидной железы может задержаться на месте первоначальной закладки или, напротив, спуститься необычно низко. Наиболее частая локализация такой эктопированной (или дистопированной) щитовидной железы – корень языка и средостение. В подобных случаях щитовидная железа отсутствует на своем обычном месте, а дистопированная ткань выполняет ее функции.

В процессе эмбриогенеза от зачатков щитовидной железы могут отшнуроваться небольшие участки – это аберрантная добавочная ткань щитовидной железы, которая может быть найдена на всем протяжении от корня языка до дуги аорты. Наиболее часто аберрантная ткань щитовидной железы встречается в области подъязычной кости соответственно положению эмбрионального щитовидно-язычного протока. Р. И. Венгловский (1907) показал, что приблизительно в половине случаев у взрослых людей обнаруживаются остатки ткани щитовидной железы на передней поверхности тела подъязычной кости, у верхнего ее края, в толще языка. Ткань щитовидной железы обнаруживается в средостении, в стенке трахеи, пищевода, в диафрагме. Аберрантная тиреоидная ткань может располагаться вокруг щитовидной железы, по задней ее поверхности, особенно вблизи

перешейка. Очаги тиреоидной ткани могут находиться даже в жировой клетчатке и скелетных мышцах.



Болная А. 9 лет. Д-з: Зоб корня языка.

В этих эмбриональных зачатках могут развиться все патологические процессы, свойственные тиреоидной ткани (гиперплазия, опухоль). Гиперплазия эмбриональных зачатков тиреоидной ткани ведет к развитию аберрантного зоба, локализация которого может быть самой разнообразной (в толще языка, в средостении). В литературе имеются единичные сообщения о внутрисердечном расположении аберрантного зоба. B. Kantelip и соавт. наблюдали мужчину 25 лет с клинической картиной стеноза легочной артерии. При эхокардиографии обнаружена опухоль в правом желудочке, исходящая из межжелудочковой перегородки и сдавливающая клапаны легочной артерии. Больной оперирован, удален опухолевый узел в фиброзной капсуле массой 100 г. При гистологическом исследовании обнаружено, что узел представлен тиреоидной тканью, содержащей фолликулярную аденому.

Происхождение срединных кист и свищей шеи связано с особенностями эмбрионального развития щитовидной железы. Большинство авторов придерживаются мнения, что происхождение срединных кист и свищей шеи связано с задержкой редукции щитовидно-язычного протока, из эпителия которого они образуются.

Часто аномалией являются персистирующий щитовидно-язычный проток и его кисты, обладающие склонностью к инфицированию и образующие слепо заканчивающиеся синусы, обычно вблизи подъязычной кости. Эти протоки выстланы глоточным эпителием, который может малигнизироваться. В отличие от дермоидных или бранхиогенных кист кисты щитовидно-язычного протока обычно располагаются точно по средней линии [Гроллман А., 1969; Северинов А. В., 1971, и др.].

В работе В. М. Безрукова (1965), посвященной исследованию врожденных кист и свищей околоушной области и шеи, автор считает целесообразным для срединных кист и свищей шеи ввести термин «тиреоглоссальные», так как это не только указывает на источник развития, но и отражает особенности их клиники и хирургической анатомии.

При данном заболевании автор выделяет следующие виды патологии: кисты корня языка; кисты, расположенные над и под подъязычной костью. Срединные кисты и свищи шеи выстланы преимущественно многорядным цилиндрическим эпителием с участками многослойного плоского эпителия. В оболочке их нередко обнаруживаются участки ткани щитовидной железы.

Такой же точки зрения придерживается и Ю. Б. Богдасаров (1967) при исследовании этой патологии у детей.

Л. Р. Епишева (1972) отмечает, что у детей частота срединных кист и свищей шеи составляет: от 1 до 5 лет – 3, 4%, от 6 до 10 лет – 3,2% и от 11 до 15 лет – 5, 5% (при общем числе врожденных кист и свищей лица и шеи – 2,3 %).

По данным H. W. Wampler и соавт. (1978), большинство кист локализуется на подъязычной кости (80%), при этом 50, 2% диагностируется в возрасте 0 – 20 лет. Это заболевание чаще наблюдается у мужчин (54, 8%), у 80, 9% больных проявляется в возрасте моложе 40 лет и только у 6% – в возрасте 70 лет.

Симптомы заболевания очень разнообразны: от припухлости передней части шеи, расстройства речи до затруднения дыхания и асфиксии. Лечение заключается только в хирургическом удалении кисты, но только по показаниям, так как при этом наблюдается большой процент рецидива заболевания. В редких случаях возможно злокачественное перерождение кисты щитовидно-язычного протока.

Что касается так называемых боковых аберрантных зобов, то убедительно показано, что истинная аберрантная ткань щитовидной железы на боковой поверхности шеи встречается чрезвычайно редко. Специальные исследования лимфатических узлов шеи, располагавшихся по ходу сосудистого пучка (глубокая латеральная группа), полученных при радикальных операциях по поводу различных опухолей органов шеи (исключая рак щитовидной железы), и исследования секционного материала показали, что нормальная дистопированная тиреоидная ткань в лимфатических узлах шеи – большая редкость. Так, Genard-Marchant обнаружил тиреоидную ткань в 3 из 8131 исследованного лимфатического узла в области шеи. Узлы, которые располагаются по ходу сосудистого пучка шеи под грудино-ключично-сосцевидной мышцей, в подавляющем большинстве случаев оказываются метастазами высокодифференцированного рака щитовидной железы.

При необычном расположении зоба очень важно правильно оценить характер порока: что является источником его развития – эктопированная или аберрантная добавочная тиреоидная ткань. Сканирование щитовидной железы является одним из основных методов локализации аберрантной добавочной тиреоидной ткани. Выявление тиреоидной ткани в корне языка при наличии щитовидной железы позволяет говорить об аберрантном язычном зобе. Если язычный зоб является

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

единственной функционирующей тиреоидной тканью, то следует говорить о дистопии щитовидной железы. Четкое представление об источнике развития зоба позволяет более рационально решить вопрос об объеме вмешательства и, главное, последующей терапии.

Разнообразие форм зоба, его локализации, размера и топографических условий, изменяющихся в связи с его развитием, объясняют многообразие симптомов механического раздражения окружающих зоб тканей и давления его на сосуды, органы и ткани шеи. Из добавочных элементов щитовидной железы возможно развитие аберрантного зоба.

Нередко встречаются дериваты щитовидной железы с локализацией в области слепого отверстия корня языка или в других участках проекции щитовидно-язычного протока. Эктопия тиреоидной ткани может встречаться повсюду, но обычно она сохраняет связь с языком и стенкой щитовидно-язычного протока и имеет вид образования, лежащего по средней линии шеи или трахеи.

Эта аберрантная ткань щитовидной железы может претерпевать различные патологические изменения и, в частности, в них могут развиваться те же опухоли, что и в нормальной щитовидной железе.

Если тиреоидная ткань локализуется вблизи слепого отверстия, она может вызвать дисфагию и дисфонию: в других случаях она закрывает воздушные пути или развивается в толще мышц языка.

Описаны случаи аномалийного расположения щитовидной железы у корня языка. Скеннирование, проведенное таким больным, не выявило ткани железы у гортани и средостения, при этом гипотиреоза не было. A. Schonberger с соавт. (1973), E. Pinter (1973) наблюдали подъязычную эктопию щитовидной железы, что было подтверждено скенированием.

Зоб корня языка представляет полную или частичную дистопию щитовидной железы, является редким нарушением нормального хода эмбриогенеза всего тиреоидного и паратиреоидного аппарата. Зоб основания языка в большинстве случаев клинически проявляется в возрасте от 10 до 30 лет, чаще в период полового созревания, встречается преимущественно у женщин.

Больные жалуются на ощущение инородного тела в глотке. Наиболее тяжелым проявлением заболевания является кровотечение из полости рта, которое может оказаться первым симптомом зоба корня языка. Кровотечение обычно возникает внезапно при кашле, приеме пищи; объясняется оно тем, что зоб хорошо васкуляризирован.

Дифференциальный диагноз зоба корня языка следует проводить с фибромой, лимфангиомой и гемангиомой. Для диагностики заболевания применяется радиоактивная индикация с помощью 131I, скенирование, реография.

Лечение аберрантной добавочной тиреоидной ткани – хирургическое удаление и проведение радиойодтерапии через 1 месяц после операции.Показанием к хирургическому лечению служат часто повторяющиеся кровотечения из полости рта, злокачественное перерождение зоба, тиреотоксикоз, затруднение дыхания и глотания. После операции назначают заместительную терапию в течение всей жизни.

ЛИТЕРАТУРА:

1. AACE/AAES Medical/Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. Endocr Pract. 2001;7(#3):202–217
2. Abbas G, Heller KS, Khoynezhad A, Dubner S, Sznyter LA 2001 The incidence of carcinoma in cytologically benign thyroid cysts. Surgery 130:1035–1038
3. Alexaner E.K., Larsen P.R. HiCTГ dose 131 I Therapy for the treatment of hypertiroidism coused by Graves Diseas.//J/Clin.Endocrinol.Metab.–2002-Vol.87-P.1073–1077.
4. Allahabadia A., Daykin J., Sheppard M.C. et al. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome///Clin.Endocrinol.Metab.–2002.-Vol.87.-№3.-P.1073–1077
5. American Association of Clinical Endocrinologists "Medical Guidelines For Clinical Practice For The Evaluation And Treatment Of Hyperthyroidism And Hypothyroidism" Endocrine Practice 2002. Vol 8 (6): 457–469.
6. Aminorroaya A, Momenzadeh M, Hovsepian S, HaCTГiCTГi S, Amini M. Thyroid autoantibodies in women with and without thyroid disorders in an iodine-replete area. East Mediterr Health J. 2008 Mar-Apr;14(2):325–32.
7. Arztl Z. Iodine and thyroid autoimmunity. Fortbild Qualitatssich 2004 May;98 Suppl 5:73–6.
8. Ashcraft MW, Van Herle AJ 1981 Management of thyroid nodules. II. Scanning techniques, thyroid suppressive therapy, and fine needle aspiration. Head Neck Surg 3:297–322
9. Badelon I., Morax S. Graves ophthalmopathy. //Rev. Prat.–2005.-Vol.55, №2.-P.183.
10. Bennedbæk FN, Perrild HJ, Hegedüs L 1999 [Investigation and treatment of solitary thyroid gland nodules by Danish endocrinologists. A questionnaire study.] Ugeskr Laeger 161:1264–1269
11. Berghout A, Wiersinga WM, Drexhage HA, Smits NJ, Touber JL 1990 Comparison of placebo with L-thyroxine alone or with carbimazole for treatment of sporadic non-toxic goitre. Lancet 336:193–197
12. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL 1987 Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. Clin Endocrinol (Oxf) 26:273–280
13. Berghout Arie, MullerAlexF., Аутоиммунный тиреоидит и беременность. Thyronet, №1, 2005
14. Berg G., Michanek A., Holmberg E., Nystrom E. // Journal of Internal Medicine, 2006, V.239, P.165–171
15. Bertelsen JB, Hegedüs L 1994 Cigarette smoking and the thyroid. Thyroid 4:327–331
16. Bignell GR, Canzian F, Shayeghi M, Stark M, Shugart YY, Biggs P, Mangion J, Hamoudi R, Rosenblatt J, Buu P, Sun S, Stoffer SS, Goldgar DE, Romeo G, Houlston RS, Narod SA, Stratton MR, Foulkes WD 1997 Familial nontoxic multinodular thyroid goiter locus maps to chromosome 14q but does not account for familial nonmedullary thyroid cancer. Am J Hum Genet 61:1123–1130
17. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L 2000 Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. Arch Intern Med 160:661–666
18. Brix TH, Hegedüs L 2000 Genetic and environmental factors in the aetiology of simple goitre. Ann Med 32:153–156
19. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L 2001 Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. J Clin Endocrinol Metab 86:930–934
20. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L 1999 Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study. J Clin Endocrinol Metab 84:3071–3075
21. Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L2000 A population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. J Clin Endocrinol Metab 85:536–539
22. Caldwell KL et al. odine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. Thyroid. 2008 Nov;18(11):1207–14.

23. Lippi F, Ferrari C, Manetti L, Rago T, Santini F, Monzani F, Bellitti P, Papini E, Busnardo B, Angelini F, Pinchera A 1996 Treatment of solitary autonomous thyroid nodules by percutaneous ethanol injection: results of an Italian multicenter study. The Multicenter Study Group. J Clin Endocrinol Metab 81:3261–3264
24. Lisi S.Thyroglobulin and thyroglobulin – antithyrogobulin immune complex to extraocular muscle membrane// J.Endocrinol.Invest.–2001. Vol.24(Suppl №6). P.146.
25. Liu Q, Djuricin G, Prinz RA 1998 Total thyroidectomy for benign thyroid disease. Surgery 123:2–7
26. Maberly, G.F., Eastman, C.J. and Corcoran, J.M. (1981) Effect of iodination of a village water-supply on goitre size and thyroid function. Lancet 2,1270–2.
27. Malamos B, Koutras DA, Kostamis P, Kralios AC, Rigopoulos G, Zerefos N 1966 Endemic goiter in Greece: epidemiologic and genetic studies. J Clin Endocrinol Metab 26:688–695
28. Weetman A.P., Sheffild U. Etiology diagnosis and treatment of Graves disease// Thyroid International.–2003.- №2.P.3–5.
29. Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status.Br J Nutr. 2008 Jun;99 Suppl 3:S2–9. Review.
30. Zimmermann MB. Research on iodine deficiency and goiter in the 19th and early 20th centuries. J Nutr. 2008 Nov;138(11):2060–3.
31. Zingrillo M, Collura D, Ghiggi MR, Nirchio V, Trischitta V 1998 Treatment of large cold benign thyroid nodules not eligible for surgery with percutaneous ethanol injection. J Clin Endocrinol Metab 83:3905–3907
32. Абдазова Р.Б., Файзиев И.Р. Периорбитальная лимфатическая терапия эндокринной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом // Вестник врача общей практики №3,2002, С.25–27.
33. Антонова, К. В. Тиреотоксикоз. Изменения психики. Возможности лечения / К. В. Антонова // Русский медицинский журнал. – 2006. – Том 14. Ж3(Эндокринология). – С. 951–955.
34. Апян А.С., Розиев Р.А.Радиойодтерапия диффузного токсического зоба: дозиметрические аспекты // Медицинская радиология и радиационная безопасность, 2001-№3-с.53–57
35. Исмаилов С.И. Эндокринологиядан танланган маърузалар, Ташкент, 2005, С.432
36. Исмаилов С.И., Нугманова Л.Б., Абдазова Р.Б., Файзиев И.Р. Способ лечения эндокринной офтальмопатии // П №IDP 05028 от 17.01.2002г.(9)
37. Исмаилов С.И., Убайдуллаева Н.Б. Лечение тиреоидной дисфункции при беременности и послеродовом периоде: Руководство по клинической практике Эндокринологического общества, Ташкент, 2008, С.26
38. Биохимичесике показатели функции тиреоидной ткани при криоконсервировании / С.И. Исмаилов, Я.Х. Туракулов, И.Р. Мухамедзянова, т.п.Ташходжаева // Криобиология. – 1986. – №2 2. – С. 7 – 10.
39. Исмаилов С.И., Шахизиров Д., Туракулов Я.Х. Экстракорпоральная биологическая перфузия изолированной щитовидной железы у собак // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. – №2 11. – С. 618 – 620
40. Оценка функции свободного трансплантата щитовидной железы / С.И. Исмаилов, Я.Х. Туракулов, Л.Б. Нугманова, С.Ф.Расулов // Вести.хирургии им. Грекова. – 1989. № 1.– С.81–83
41. Туракулов Я.Х., Исмаилов С.И., Нугманова Л.Б. Диагностика и лечение диффузного токсического зоба // Пробл. эндокринологии – Д 23948 от 28.02.94
42. Ismailov S.I., Turakulov J.H., Nugmanova L.B. Clinical and experimental evidence of cryopreserved thyroid transplant function. // 36th World Congress of Surgery, Lisbon, Portugal, 1995
43. Исмаилов С.И. Йоддефицитные заболевания в Республике Узбекистан. Информационный бюллетень WHO CAR NEWS. – 2000. – № 6(23). – С. 7.

44. Непрямая эндолимфатическая терапия преднизолоном подострого тиреоидита Де Кервена / Я.Х. Туракулов, Л.Б. Нугманова, С.И. Исмаилов и др. // Вести, хирургии им. Грекова. – 1996. № 3 – С. 54–55.
45. «IDD in Uzbekistan» S.I. Ismailov, L.B. Nugmanova, T.K Ibragimov, S.F. Rasulov, L.Z. Ashurova. European Thyroid Symposium. Budapest 2000.
46. Г.А. Фроянченко, С.И. Исмаилов, О.Н. Рахимжанов, К.К.Узбеков. / «Проблемы дифференциального диагноза первичного гиперпаратиреоза и ряда наследственных заболеваний у детей» // Вестник врача общей практики. – 2002, № 2.
47. С.И. Исмаилов, Л.Б. Нугманова, Я.Б. Насырходжаев, и др. Применение радиоактивного йода 1131 в диагностике и лечении зоба корня языка / Материалы 3-го Российского научного форума» Лучевая диагностика и лучевая терапия в клинике 21- века». "Москва, 2002. – С. 83–84.
48. Нугманова Л.Б., Исмаилов С.И., Абдазова Р.Б. Современные лимфатические методы лечения эндокринной офтальмопатии у больных с патологией щитовидной железы.// Пробл. биологии и медицины. – 2008. № 2–1.– С.17–20.
49. Ismailov S., Akbutaev A., Alimdjanov N. Long-term results after total thyroidectomy in patients with Grave's disease in Uzbekistan: Retrospective study. World Journal Of Endocrine Surgery, May 201 l;3(2): l–4
50. Исмаилов С.И., Акбутаев А.М., Элов А.А. Качество жизни пациентов на фоне терапии тироксином и комбинацией тироксина и трийодтиронина после тотальной тиреоидэктомии вследствие болезни Грейвса Международный эндокринологический журнал 5 (61) 2014. С52–56.
51. Ismailov S.I., Rashitov M.M., Atadjanova M.M., Allayarova G.I., Muratova S.T., Yuldasheva F.Z., Elov A.A. Results of epidemiological studies of prevalence of iodine deficiency disorders in Uzbekistan. European Applied Sciences. 2016. – №1. – P. 25–27.
52. «Йододефицитные состояния в Узбекистане» Исмаилов С.И. и др. Руководство. Ташкент – 2016. С. 283
53. Калинин А.П., Майстеренко Н.А., Ветшев П.С. Хирургическая Эндокринология. С.-Петербург 2004: 165–211
54. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., 2009 – 122с.
55. Кандрор В.И., Бронштейн М.Э., Федотов В.П.. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей./ Под ред.акад.РАМН И.И.Дедова. – М.: Медицина, 2000.–568 с.: ил.
56. Нугманова Л.Б., Абдазова Р.Б., Файзиев И.Р. Комбинированная терапия эндокринной офтальмопатии у больных диффузным токсическим зобом //Эндокринология, №1,2004, С.30–32, Алма-Ата
57. Нугманова Л.Б., Исмаилов С.И. /Способ лечения заболеваний щитовидной железы // Патент №2280, 21.12.94г.
58. Нугманова Л.Б., Исмаилов С.И. Различные подходы к лечению подострого тиреоидита де Кервена //Актуальные вопросы клинической лимфологии Тез.докладов конференции, 1994, С.51–52.
59. Трошина Е.А., Гипотиреоз и беременность, общие принципы диагностики и лечения, МЭЖ, №5(17), 2008, с.113–117
60. Фадеев В.В. Диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы во время беременности и в послеродовом периоде: по материалам клинических рекомендаций эндокринологической ассоциации США Перевод и комментарии В.В.Фадеева.–2007.- (электронный ресурс)-http://www.thyronet.rusmedserv/com/th-spec/thyronet–1–07–1.html.
61. Щеплягина Л.А..Профилактика йоддефицитных заболеваний у беременных и кормящих женщин// Акушерство и гинекология, 2006, №4, с.58–60
62. «Эндокринология: национальное руководство». Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. М 2008, 1072 с.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Глава 6. ПАТОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

6.1. ГЛОССАРИЙ

Acantosis nigricans – папиллярно – пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховой и подмышечной областях. Наличие acantosisnigricans рассматривается как дерматологическое проявление тяжелой инсулинорезистентности.

Альдостерон – стероидный гомон коры надпочечников, контролирующий водносолевой обмен и артериальное давление

Аменорея – отсутствие менструации в течение 6 месяцев и более.

Анамнез – совокупность сведений о развитии болезни, условиях жизни, перенесенных заболеваниях и др., собираемых для постановки диагноза, прогноза, лечения и профилактики.

Андрогены – мужские половые гормоны.

Андрогензависимая дермопатия:

– гирсутизм – усиление роста волос на андрогензависимых участках кожи. Андрогены индуцируют превращение пушковых волос в терминальные, на участках, соответствующих зонам аналогичного оволосения у мужчин. У женщин появляются жесткие, длинные, обычно пигментированные волосы преимущественно на верхней губе, подбородке, зоне роста бакенбардов, вокруг сосков, на груди, на нижней части живота, в промежности и на внутренней поверхности бедер;

– жирная себорея («салотечение») – усиленная продукция кожного сала под влиянием андрогенов. Себорея проявляется на лице в области лба и носогубного треугольника, на передней поверхности грудной клетке, наспине, особенно в межлопаточном пространстве и в области плеч, на волосистой части головы

– акне хроническое заболевание кожи, приводящее к возникновению на коже акне-элементов, представленныхоткрытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, кистами. Основные патогенетические факторы возникновения акне: нарушения процессов кератинизации, дисбаланс липидов, восстановление патогенности propionbacteriumacnes, активация сальных желез на фоне наследственной предрасположенности, андрогенная стимуляция рецепторов сальных желез;

– алопеция (выпадение волос на голове) – андрогензависимое облысение. Инволюция терминальных волос до коротких волос до коротких тонких волос пушкового типа, диффузное выпадение волос в стадии телогена. Зоны преобладающей локализации: центрально-теменная и /или височные поверхности головы; нередко узкая полоска волос сохраняется на лбу. Установлена генетическая предрасположенность к данному виду облысения;

Андролог – специалист по лечению мужского бесплодия.

Андростендион – в женском организме продуцируется надпочечниками и яичниками

Ановуляция – отсутствие овуляции.

Антиандрогенные препараты – препараты, которые блокируют или снижают эффект андрогенов. У пациенток с СПКЯ или гирсутизмом блокирут действие андрогенов на кожу, уменьшают гирсутизм, акне и андрогенную алопецию. К антиандрогенным препаратам относятся: спиронолактон, флютамид, ципротерон ацетат, финастерид.

Вирилизм (от vir-»муж, мужчина») – наличие выраженных признаков маскулинизации и дефеминизации:

– тяжелый прогрессирующий гирсутизм (гирсутное число выше 20–25) и алопеция;

– снижение тембра голоса (барифония);

– гипертрофия клитора (клиторомегалия) и/или вирилизация клитора (округление головки или пенисообразный клитор);

– маскулинизация фенотипа(изменение телосложения с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер);

– дефеминизация (гипоплазия молочных желез и матки, аменорея).

Гамета – половая клетка: сперматозоид у мужчин и яйцеклетка у женщин.

Ген – единица наследственности – участок хромосомы, состоящий из ДНК и контролирующий образование какого-либо признака.

Гипофиз – эндокринная железа в основании головного мозга, продуцирующая гонадотропные: лютеинизирующий (ЛГ) и фолликуло-стимулирующий (ФСГ) гормоны, которые, в свою очередь, стимулируют половые железы к продукции половых клеток и гормонов.

Гонадотропины – гормоны, продуцируемые гипофизом: фолликуло-стимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ).

Гонады – органы, продуцирующие половые клетки и половые гормоны. Яички у мужчин, яичники у женщин.

Гормон – вещество, продуцируемое эндокринной железой, переносимое током крови к органу-мишени.

Железа – орган, продуцирующий и выделяющий в кровь специфические для организма вещества, например гормоны.

Желтое тело – временная эндокринная железа в организме женщины, развивающаяся в яичнике после овуляции и выделяющая гормон прогестерон. В случае беременности способствует ее сохранению до образования плаценты.

Кариотип – хромосомный набор.

Кариотипирование – определение формы и размера хромосом с целью обнаружения хромосомных отклонений.

Лютеиновая фаза – постовуляторная фаза женского цикла. Характеризуется подъемом уровня ЛГ в крови после созревания яйцеклетки и повышения базальной температуры до 37, 2–37, 3°С.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) – гормон гипофиза, вызывающий продукцию половых гормонов в яичках мужчин и яичниках женщин.

Менструация – периодические кровянистые выделения из матки в течение детородного периода, связанные с овуляцией.

Мониторинг яичников – использование ультразвука и (или) анализа крови или мочи для мониторинга развития фолликулов яичника.

Нарушения менструальной функции – от незначительной опсоменореи, гипоменореи, мено- или метроррагии вплоть до первичной или вторичной аменореи. Данное проявление также можно отнести к неспецифическим симптомам гиперандрогении;

Овуляция – выход созревшей, готовой к оплодотворению яйцеклетки из фолликула яичника в маточные трубы. Происходит примерно за две недели до предполагаемого начала следующей менструации.

Прогестерон – женский гормон, продуцируемый желтым телом после овуляции, подготавливающий слизистую оболочку матки к имплантации плодного яйца и поддерживающий беременность.

Пролактин – гормон гипофиза, стимулирующий выработку молока в молочных железах.

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) – это комплекс патологических симптомов, иногда возникающих на фоне гормональной стимуляции овуляции; характеризуется увеличением яичников, вздутием, ощущением тяжести, болями внизу живота и др.

Синдром персистирующего фолликула – невозможность высвобождения яйцеклетки из фолликула.

Синдром поликистозных яичников – эндокринное заболевание, сопровождающееся гиперандрогенемий и проявляющееся нарушением менструального цикла, гирсутизмом, бесплодием, обменными нарушениями.

Тестостерон – основной мужской половой гормон.

Фертильность – способность давать потомство. Мужская фертильность – способность сперматозоидов к оплодотворению яйцеклеток. Женская фертильность – способность яйцеклеток быть оплодотворенными сперматозоидами и дальнейшему вынашиванию беременности.

Фолликул – жидкостное образование в яичнике, содержащее яйцеклетку.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – гормон гипофиза, стимулирующий рост фолликула у женщин и образование сперматозоидов у мужчин.

Фолликулярная фаза – предовуляторная фаза (I фаза) менструального цикла, во время которой происходит рост фолликула и эндометрия под действием высокого уровня эстрогенов.

Хорионически гонадотропин человека (ХГЧ) – белковый гормон, продуцируемый в ранние сроки беременности, косвенно способствует выработке желтым телом прогестерона, необходимого для поддержания беременности. Может быть применен для стимуляции овуляции и продукции прогестерона в виде лекарственного препарата. Повышенное содержание в крови (ХГЧ) свидетельствует о наличии беременности.

Хромосомы – структурные элементы ядра клетки, содержащие ДНК, носители наследственной информации.

Человеческий менопаузальный гонадотропин (ЧМГ, менотропин) – препарат, содержащий лютеинизирующий (ЛГ) и фолликуло-стимулирующий гормоны (ФСГ); используется для индукции суперовуляции в различных репродуктивных схемах лечения.

6.2. ФИЗИОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ЖЕНЩИНЫ

Репродуктивная система (РС) организма является функциональной, т.е. – это интегральное образование, включающее центральные и периферические звенья и «работающее» по принципу обратной связи. Если функциональная активность других жизненно важных систем организма направлена на поддержание гомеостаза, необходимого для существования индивидуума, то РС обеспечивает воспроизводство, т.е. существование вида. В отличии от других систем, РС женщины достигает оптимальной функциональной активности в возрасте 16–17 лет, когда организм готов к воспроизведению. К 45 годам угасает репродуктивная, к 55 годам – гормональная функция РС.

Отражением сложной работы РС является менструальный цикл Менструация – это кровянистые выделения из половых путей в результате двухфазного овуляторного цикла, в других случаях кровянистые выделения именуются менструально подобной реакцией. Длительность МЦ принято отсчитывать от первого дня предыдущего до первого дня последующего кровотечения. Продолжительность МЦ в норме колеблется от 21 до 36 дней (наиболее часто встречается 28-дневный МЦ – нормопонирующий тип МЦ, если цикл длиться от 21 до 27 дней, то это антепонирующий типМЦ, а если длительность составляет от 29 до 36 дней – это постпонирующий тип МЦ). Длительность менструального кровотечения варьирует от 3 до 7 дней, объем кровопотери не превышает 100 мл.

РС организована по иерархическому принципу: в ней выделяют 5 уровней, каждый из которых регулируется вышележащими структурами по механизму обратной связи.

Кора головного мозга

Регуляция нормального МЦ происходит на уровне специализированных нейронов головного мозга, которые получают информацию о состоянии внешней среды, преобразуют ее в нейрогормональные сигналы. Последние в свою очередь, через систему нейротрансмиттеров (передатчиков нервных импульсов) поступают в нейросекреторные клетки гипоталамуса. Функцию нейротрансмиттеров выполняют биогенные амины – катехоламины – дофамин и норадреналин, индолы, серотонин, а также нейропептиды морфиноподобного происхождения, опиоидные пептиды – эндорфины, энкефалины и динарфины.

Дофамин, норадреналин и серотонин осуществляют контроль над гипоталамическими нейронами, секретирующими гонадотропин-рилизинг-фактор (ГТ-РФ): дофамин поддерживает секрецию ГТ-РФ в аркуатных ядрах, а также тормозит выделение аденогипофизом пролактина; норадреналин регулирует передачу импульсов в преоптические ядра гипоталамуса и стимулирует овуляторный выброс ГТ-РФ; серотонин контролирует циклическую секрецию ГТ-РФ из нейронов переднего (зрительного) отдела гипоталамуса. Опиоидные пептиды подавляют секрецию ЛГ, угнетают стимулирующее действие дофамина, а их антагонист, налаксон, вызывает резкий подъем уровня ГТ-РФ.

Особую роль в регуляции функции РС играют простагландины (Пг) – особый класс биологически активных веществ, которые обнаруживаются практически во всех тканях организма. Пг синтезируются внутри клетки и освобождаются в тех же клетках, на которые они действуют. Поэтому Пг называют клеточными гормонами. В организме человека отсутствует запас Пг, т.к. они при поступлении в

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

кровоток инактивируются за короткий период. Эстрогены и окситоцин усиливают синтез Пг, прогестерон и пролактин (Пр) оказывают тормозящее воздействие. Мощным антипростагландиновым действием обладают НПВС (напросин, индометацин, бруфен, аспирин).



Рис. 6.2.1. Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А., Максудова Ф.Т. «Ожирение и репродуктивное здоровье женщины», методические рекомендации, 2012 г. 71 с

Роль Пг в регуляции РС женщины состоит из нескольких этапов:

1 – учасите в процессе овуляции. Под воздействием эстрогенов содержание Пг в клетках гранулезы достигает максимума к моменту овуляции и обеспечивает разрыв стенки зрелого фолликула (Пг повышают сократительную активность гладкомышечных элементов оболочки фолликула и уменьшают образование коллагена). Простагландинам также приписывается способность к лютеолизу – регрессу желтого тела.

2 – транспорт яйцеклетки. Пг оказывают влияние на сократительную активность маточных труб: в фолликулиновой фазе вызывают сокращение истмического отдела труб, в лютеиновой – его расслабление, усиление перистальтики ампулы, что способствует проникновению яйцеклетки в полость матки. Кроме этого, Пг воздействуют на миометрий: от трубных углов по направлению ко дну матки стимулирующий эффект Пг сменяется тормозящим и, т.о., способствует нидации бластоцисты.

3 – регуляция менструального кровотечения. Интенсивность менструации определяется не только структурой эндометрия к моменту его отторжения, но и сократительной активностью миометрия, артериол, агрегацией тромбоцитов. Указанные прцессы тесно связаны со степенью синтеза и деградации Пг.

Гипоталамус

Ядра гипофизотропной зоны гипоталамуса (Гс) (супраоптические, паравентрикулярные, аркуатные и вентромедиальные) вырабатывают специфические нейросекретыс диаметрально противоположным фармакологическим эффектом: либерины или рилизинг-факторы (РФ), освобождающие соответствующие тропные

гормоны в передней доле гипофиза (Гз); и статины, ингибирующие их выделение. В настоящее время известны семь либеринов – кортиколиберин (АКТГ-РФ), соматолиберин (СТГ-РФ), тиреолиберин (ТТГ-РФ), меланолиберин (МТ-РФ), фоллиберин (ФСГ-РФ), люлиберин (ЛГ-РФ), пролактолиберин (Пр-РФ) и три статина – меланостатин (МТ-ИФ), соматостатин (СТГ-ИФ), пролактостатин (Пр-ИФ). лютеинизирующий рилизинг-фактор выделен, синтезирован и подробно описан. Вместе с тем химическая природа фоллиберина и его аналогов до настоящего времени не изучена. Однако доказано, что люлиберин обладает способностью стимулировать секрецию обоих гормонов гипофиза – как ФСГ, так и ЛГ. Поэтому для этих либеринов общепризнанным является термин гонадолиберин, или ГТ-РФ.

Кроме гипофизотропных гормонов, супраоптические и паравентрикулярные ядра Гс синтезируют два гормона – вазопрессин (АДГ) и окситоцин, которые депонируются в нейрогипофизе. Секреция РГ-ЛГ генетически запрограммирована и происходит в определленом пульсирующем ритме с частотой примерно один раз в час. Этот ритм получил название цирхорального (часового).

Нейросекрет (РГ-ЛГ) по аксонам нервных клеток попадает в терминальные окончания, тесно соприкасающиеся с капиллярами медиальной возвышенности Гс, из которых формируется портальная кровеносная система, объединяющая Гс и Гз.Особенностью этой системы является возможность тока крови в ней в обе стороны – как к Гс, так и к Гз, что весьма важно для осуществления механизма обратной связи.

Третьим уровнем РС является **гипофиз**, точнее его передняя доля – аденогипофиз, в которой секретируются гонадотропные гормоны – ЛГ, ФСГ, Пр, регулирующие функцию яичников и молочных желез. ЛГ и ФСГ представляют собой гликопротеины, состоящие из двух пептидных цепей – α и β – субъединиц; α – цепи гонадотропинов идентичны, в то время как различие β – звеньев определяет их биологическую специфичность. Пр по строению полипептид. Железой мишенью Лг и ФСГ является яичник.

ФСГ стимулирует рост и созревание фолликулов, пролиферация клеток гранулезы, а также индуцирует образование рецепторов ЛГ на поверхности клеток гранулезы. Под влиянием ФСГ повышается уровень ароматаз в зреющем фолликуле. ЛГоказывает воздействие на синтез андрогенов в тека клетках, в комплексе с ФСГ способствует овуляции и стимулирует синтез прогестерона в лютеинизированных клетках гранулезы овулировавшего фолликула.

В настоящее время обнаружено два типа секреции гонадотропинов – тонический и циклический. Тоническое выделение гонадотропинов способствует развитию фолликулов и продукции ими эстрогенов; циклическое – обеспечивает смену фаз низкой и высокой секреции гормонов и, в частности, их предовуляторный пик.

Пролактин образован одной пептидной цепью, биологическое действие его многообразно:

1 – стимулирует рост молочных желез и регулирует лактацию;

2 – обладает жиромобилизирующим и гипотензивным эффектом;

3 – в повышенных количествах ингибирует рост и созревание фолликула.

Другие гормоны аденогипофиза играют второстепенную роль в генеративных процессах человека.

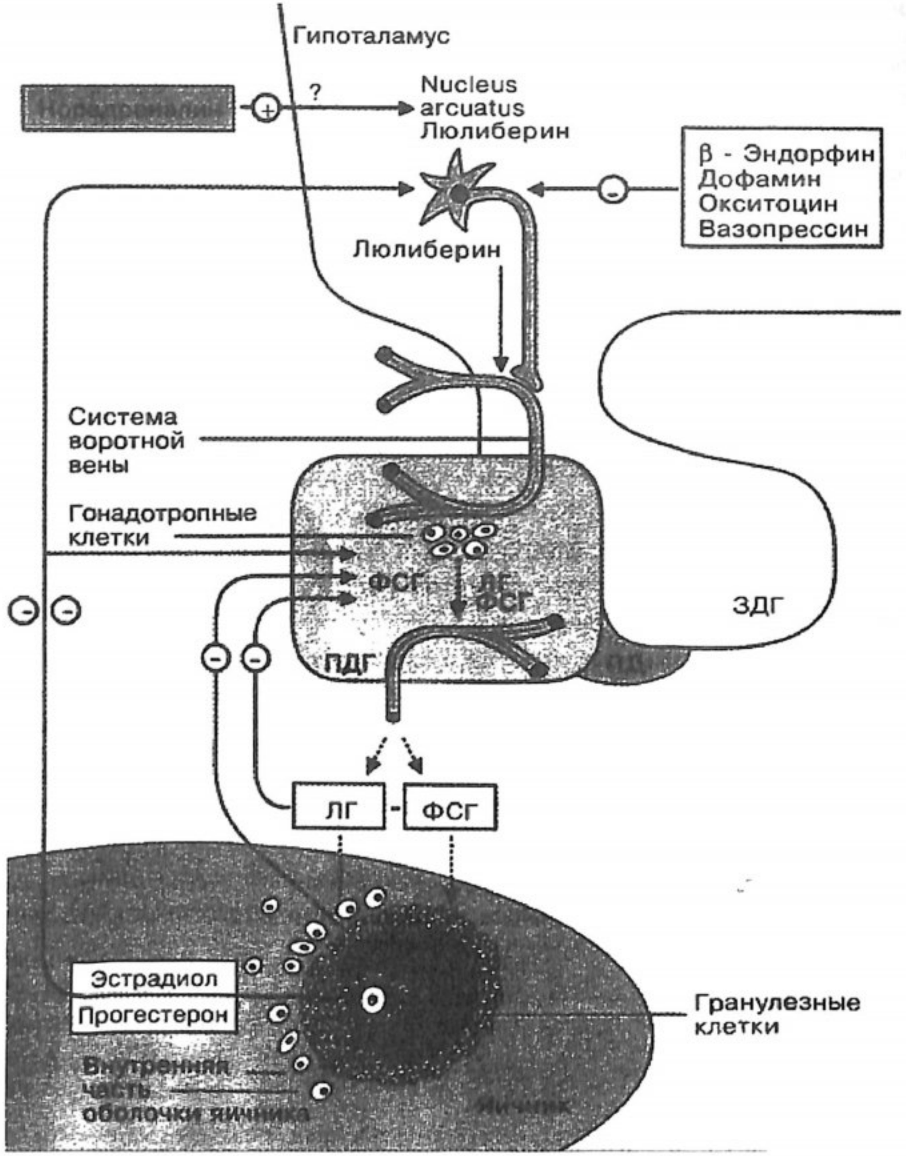


Рис. 6.2.2. Регуляторные механизмы в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. Манухин И.Б., Л.Г. Тумилович, М.А.Геваркян «Гинекологическая эндокринология» М.–272стр. –2014г.

Задняя доля гипофиза, нейрогипофиз, не является эндокринной железой, а лишь депонирует гормоны Гс – вазопрессин и окситоцин, которые находятся в организме в виде белкового комплекса (белок Ван-Дейка).

Яичники

В яичниках происходят сложные процессы синтеза стероидов и развития фолликулов. Процесс фолликулогенеза происходит в яичнике непрерывно: он начинается в антенатальном периоде и заканчивается в постменопаузальном. Основная масса фолликулов (90%) претерпевает атретические изменения, и только очень небольшая часть их проходит полный цикл развития от примордиального до преовуляторного фолликула, овулирует и превращается в желтое тело.

Примордиальные фолликулы образуются на 5-ом месяце внутриутробного развития плода и существуют в течении нескольких лет после стойкого прекращения менструаций. К моменту рождения в обоих яичниках содержится около 300000 – 500000 примордиальных фолликулов, в дальнейшем их число резко снижается и к 40 годам составляет около 40000 – 50000 (физиологическая атрезия примордиальных фолликулов). Примордиальный фолликул состоит из яйцеклетки, окруженной одним рядом фолликулярного эпителия; диаметр его не превышает 50 мкм.

Стадия первичного фолликула характеризуется усиленным размножением фолликулярного эпителия, клетки которого пробретают зернистое строение и образуют зернистый (гранулезный) слой. Клетки этого слоя выделяют секрет, который скапливается в межклеточном пространстве. Величина яйцеклетки постепенно увеличивается до 55–90 мкм в диаметре. Образовавшаяся жидкость оттесняет яйцеклетку к периферии, где клетки зернистого слоя окружают ее со всех сторон и образуют яйценосный бугорок. Другая часть этих клеток смещается к периферии фолликула и формирует зернистую (гранулезную) мембрану.

В процессе формирования вторичного фолликула происходит растяжение жидкостью его стенок: овоцит в этом фолликуле уже не увеличивается (к данному моменту его диаметр составляет 100–180 мкм), однако диаметр самого фолликула возрастает и достигает 10–20 мм. Оболочка вторичного фолликула отчетливо дифференцирована на наружную и внутреннюю. Внутренняя оболочка, theka interna, состоит из 2–4 пластов клеток, расположенных на зернистой мембране. Наружная оболочка, theka externa, локализуется непосредственно на внутренней и представлена дифференцированной соединительнотканной стромой.

В зрелом фолликуле яйцеклетка, заключенная в яйценосный бугорок, покрыта прозрачной (стекловидной) оболочкой, zona pellucida, на которой зернистые клетки располагаются в радиальном направлении и образуют лучистый венец, corona radiata.

У приматов и человека в течении цикла развивается один фолликул. Причины, по которым происходит отбор и развитие доминантного фолликула из огромного числа примордиальных, еще не уточнены. В течении всего репродуктивного периода овулирует около 400 яйцеклеток, остальные овоциты подвергаются атрезии. Жизнеспособность яйцеклетки находится в пределах 12–24 часов. Доминантный фолликул уже в первые дни МЦ имеет диаметр 2 мм и в течении 14 дней, к моменту овуляции, увеличивается в среднем до 21 мм. За это время происходит 100- кратное увеличение объема фолликулярной жидкости, в кото-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

рой резко увеличивается содержание Е2 и ФСГ. Подъем уровня Е2 стимулирует выброс ЛГ и овуляцию. Ко времени овуляции в ооците возобновляется процесс мейоза. Сам процесс **овуляции** представляет собой разрыв базальной мембраны доминантного фолликула и кровотечение из разрушенных капилляров, окружающих тека клетки.

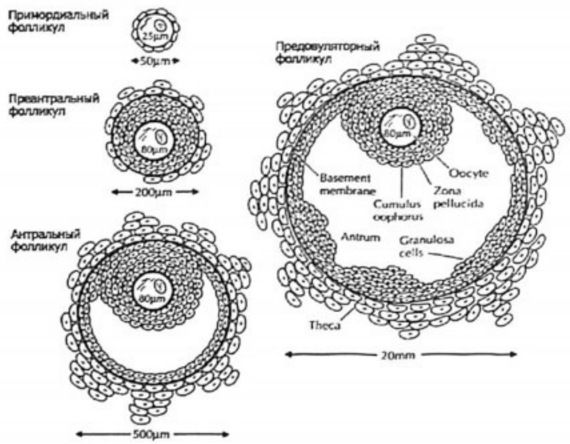


Рис. 6.2.3. Фолликулогенез. (Манухин И.Б., Л.Г. Тумилович, М.А.Геваркян «Гинекологическая эндокринология» М.– 272 стр. –2014 г.)

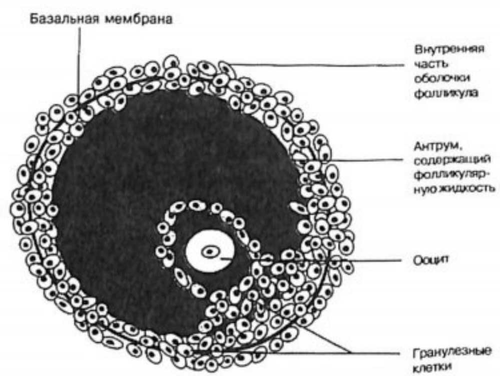


Рис. 6.2.4. Строение зрелого фолликула. Манухин И.Б., Л.Г. Тумилович, М.А.Геваркян «Гинекологическая эндокринология» М.–272 стр. –2014 г.

Изменения в стенке преовуляторного фолликула, обеспечивающее его истончение и разрыв, происходят под влиянием фермента коллагеназы; определенную роль играют также Пг F 2α и Е2, содержащиеся в фолликулярной жидкости, протеолитические ферменты, образующиеся в гранулезных клетках, окситоцин и релаксин. После выброса яйцеклетки в полость фолликула быстро врастают формирующиеся капилляры; гранулезные клетки подвергаются лютеинизации

(увеличение в них цитоплазмы и образование липидных включений). Этот процесс приводит к образованию желтого тела, клетки которого секретируют прогестерон.

Таким образом, яичниковый цикл состоит из 2-х фаз – фолликулиновой и лютеиновой. Фолликулиновая фаза начинается после менструации и оканчивается овуляцией; лютеиновая фаза занимает промежуток между овуляцией и началом менструации.

Первым уровнем РС являются органы и ткани-мишени – точки приложения действия гормонов. К ним относятся половые органы и молочные железы, а также волосяные фолликулы и кожа, кости, жировая ткань.

Клетки названых тканей и органов содержат рецепторы к половым гормонам. Цитозолрецепторы – рецепторы цитоплазмы – обладают строгой специфичностью к эстрадиолу, прогестерону, тестостерону, в то время как ядерные рецепторы могут быть акцепторами таких молекул, как инсулин, глюкагон, аминопептиды.

Формы нарушения репродуктивной функции. Методы диагностики

Особое значение придается изучению менструальной функции. При каком-либо нарушении (по длительности, количеству кровянистых выделений и др.), обязательно указывается, когда впервые возникли отклонения и, по возможности, с чем они связаны.

При описании нарушения менструальной функции рекомендуется придерживаться классификации, принятой ВОЗ:

Регулярный менструальный цикл – интервал между менструациями составляет 21 – 35 дней.

Первичная аменорея – отсутствие спонтанных менструаций за весь период жизни женщины.

Вторичная аменорея – отсутствие спонтанных менструаций 6 и более месяцев.

Олигоменорея – спонтанные менструации с интервалом от 36 дней до 6 месяцев.

Полименорея – интервал между менструациями менее 21 дня.

Дисменорея – болезненные менструации.

Выделяют три типа**гипогонадизма** :

1. **Гипогонадотропный гипогонадизм**, когда уровни ЛГ и ФСГ в крови не превышают 10 мЕД/мл, наблюдается у больных с гипопитуитаризмом, синдромом персистирующей галактореи-аменореи, синдромом Калмана, нервной анорексией, хронической ановуляцией гипоталамического генеза.

2. **Нормогонадотропный гипогонадизм:** содержание гонадотропинов в крови колеблется в пределах 7 20 мЕД/мл. Данный тип встречается при хронической ановуляции гипоталамического генеза и, в более редких случаях, при нарушениях обратной связи в системе гипофиз-гонады, например, при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ), синдроме Кушинга, вирилизирующих опухолях надпочечников и яичников, ожирении и т. д.

3. **Гипергонадотропный гипогонадизм** характеризуется одновременным увеличением уровня ЛГ (>20 мЕД/мл) и ФСГ (>40'мЕД/мл) и свидетельствует о первичной недостаточности яичников (первичном гипогонадизме). Кроме того, данный тип изменений секреции гонадотропинов наблюдается в норме у женщин в постменопаузальном периоде.

Повышение уровня ФСГ у молодых женщин с аменореей является показанием для исследования кариотипа.

Обследование женщин с нарушениями эндокринной функции репродуктивной системы

Клинические симптомы	Информативные методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
Гипертрихоз, олиго, аменорея, бесплодие и/или невынашивание ранних сроков беременности	17-ОН, тестостерон, ДГЭА	Повышены	Гиперандрогения надпочечниковая
Гипертрихоз, олигоаменорея, ожирение, бесплодие	тестостерон, ДГЭА, СССГ, ЛГ/ФСГ	повышены	СПКЯ
	УЗИ	Яичники нормальной величины, возможны кистозные изменения, строма пониженной эхогенности	
Аменорея, опсоменорея (галакторея)	Пролактин в плазме	В пределах верхней границы нормы	А.Функциональная гиперпролактинемия
	МРТ гипофиза	А. без патологии Б. Размеры увеличены	Б.Пролактинома гипофиза
Аменорея вторичная, приливы	ЛГ и ФСГ	Повышены	Синдром рефрактерных яичников Синдром истощения яичников
	УЗИ	Гипоплазия матки	

Обследование женщин с нарушениями репродуктивной системы, обусловленными генетическими факторами

Клинические симптомы	Информативные методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
Аменорея первичная, отсутствие вторичных половых признаков, диспластическое телосложение	УЗИ	Гипоплазия матки, тяжи на месте гонад Рудиментарная матка,	Дисгенезия гонад
	Кариотип	45/Х0 или мозаицизм	
Аменорея первичная, отсутствие полового оволосения, слепо заканчивающееся влагалище	УЗИ кариотип	Отсутствие матки 46/XY(или мозаицизм)	Синдром тестикулярной феминизации

Обследование женщин с нарушениями репродуктивной системы без клинических проявлений эндокринопатий

Клинические симптомы	Информативные методы исследования	Результаты	Наиболее вероятный диагноз
Бесплодие, альгоменорея	ГСГ	Полость матки не изменена, трубы проходимы	А. Наружный эндометриоз Б. Варикоцеле вен таза В.Синдром Алена – Мастерса
	УЗИ	Патологии не выявлено	
Бесплодие, менструальный цикл регулярный	ГСГ Лапароскопия	А.Маточные трубы проходимы, спаечный процесс в малом тазу. Б. Проходимость маточных труб нарушена В. Спаечный процесс, трубы непроходимы	Трубно – перитонеальное бесплодие
Аменорея вторичная, Бесплодие вторичное	ЛГ и ФСГ, пролактин	В пределах нормы	Синдром Ашерма-на (маточная аме-но-рея, внутрима-точные синехии)
	Проба с эстроген- гестагенсодержащими препаратами	Отрицательная	
	Гистероскопия	Синехии, облитерация полости матки	

6.3. ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ

Классификация гиперандрогенемии

Гиперандрогенные состояния характеризуются патологическими изменениями в женском организме, обусловленными избыточным влиянием андрогенов. Чрезмерное влияние андрогенов на женский организм может наблюдаться как при абсолютном избытке мужских половых гормонов, так и на фоне нормального синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках (за счет вовлечения других патогенетических механизмов). На протяжении последних 15 лет существенно изменилось понимание этио-патогенеза гиперандрогенных состояний. Более глубокое изучение различных проявлений гиперандрогении (ГА) и соответствующих им эндокринных и метаболических характеристик свидетельствует о том, что наиболее часто встречающие гиперандрогенные состояния в большей степени отличаются по тяжести эндокринных и метаболических нарушений, чем по этиопатогенетическим механизмам [2]. В настоящее время в литературе нет единой классификации ГА. Некоторые

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

из них пытаются отразить этио-патогенетические аспекты развития патологии, выделить уровень поражения репродуктивной системы, определить степень морфофункциональных и клинических повреждений органов – мишеней при ГА.

Наиболее рациональной и патогенетически обоснованной на сегодняшний день является классификация, предложенная И.И. Дедовым в 2003 году (рис. 7.2.5.). Для построения классификации автор выделяет определённые принципы, конкретные критерии, т.е. классификационные признаки:

1. Этиологический;
2. Клинико – анамнестический;
3. Клинико – гормональный;
4. Морфолого – нозологический;
5. Фармакотерапевтический.

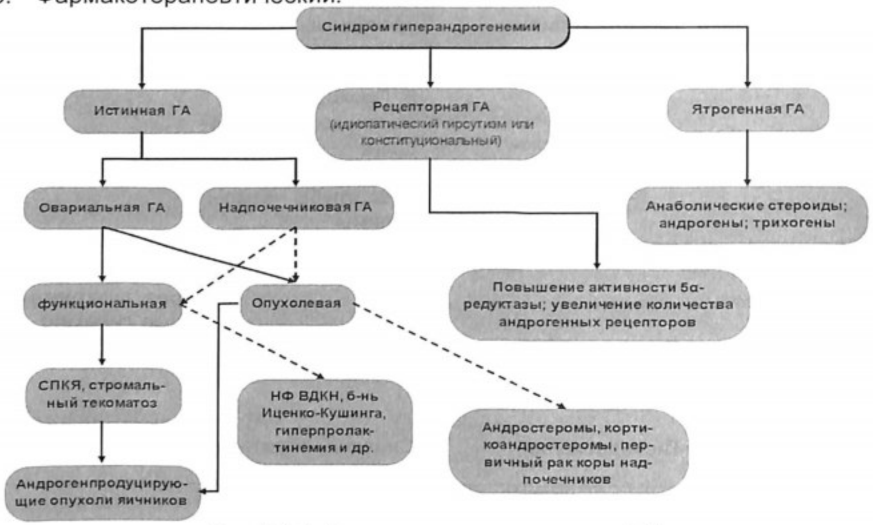


Рис. 6.3.1. Формы гиперандрогенемии (ГА)

С учётом перечисленных критериев становится возможным разграничить и сгруппи-ровать практически все известные состояния, проявляющиеся синдромом гиперандрогении. Однако в этой классификации автор оставляет некоторые допущения. Если говорить, например, о неопухолевых гиперандрогенных состояний овариального генеза, то нельзя при этом исключить и роль инсулинорезистентности в развитии метаболических и гормональ-ных нарушений. Кроме того, такая классификация является очень объёмным для практиче-ского врача. Позже в классификации ГА был выдвинут развивающийся синдром полики-стозных яичников. Авторы сделали вывод, что диагностическими критериями развивающе-гося СПКЯ могут служить впервые выявленные нарушения менструальной функции по ти-пу олиго - аменореи на фоне каких-либо других эндокринных заболеваний при умеренной ГА и без увеличения объёмов яичников (с учётом мелкокистозных изменений в них по дан-ным УЗИ).

Для практического здравоохранения более удобна классификация, основанная на определении источника ГА. При истинной гиперандрогении может отмечаться усиление синтеза различных андрогенов:

- тека-клетками и клетками стромы яичников (яичниковая гиперандрогения);
- в сетчатой зоне коры надпочечников (надпочечниковая гиперандрогения).

Кроме того, усиленное или ускоренное образование андрогенов может происходить в периферических тканях вследствие образования более активных андрогенов из менее ак-тивных прекурсоров под влиянием 5α-редуктазы.

Встречаются также и другие формы гиперандрогении [13]:транспортная, рецепторная, ятрогенная. Транспортная ГА обусловлена снижением уровня глобулина, связывающего по-ловые стероиды (ГСПС), вследствие чего увеличивается уровень свободного Т, способного воздействовать на рецепторы тканей. В норме у женщин свободная фракция Т составляет около 1%, при СПКЯ – 2%. Остальная частьТ прочно связана с ГСПС и непрочной связью – с альбуминами крови.ГСПС представляет собой транспортный белок крови, который синте-зируется в печени. Факторами, повышающими концентрацию ГСПС в плазме являются эст-рогены, тиреоидные гормоны, тогда как гипоэстрогения, гипотиреоз, гиперинсулинемия, гиперкортицизм (повышенные уровни кортикостероидов) сопровождаются снижением син-теза ГСПС в печени. Введение андрогенов или прогестинов с андрогенным парциальным эффектом способствует снижению концентрации ГСПС.

Рецепторная форма ГА возникает при повышении рецепторной чувствительности (ан-дрогеновых рецепторов) к андрогенам. При генетичекой предрасположенности внутрикле-точные тканевые рецепторы могут обладать большим сродством к андрогенам. Вопрос об увеличении числа андрогеновых рецепторов остается до сих пор спорным [2,23].

Ятрогенная форма ГА возникает при приеме лекарств, обладающих андрогенными свойствами: андрогенов, анаболических стероидов, некоторых прогестинов 19-норстероидного ряда, даназола. Некоторые препараты (изониазид, рифампицин, глюкокор-тикоиды, финлепсин) могут способствовать избыточному росту волос на теле.

Яичниковая и надпочечниковая ГА в свою очередь может быть функциональной или иметь опухолевую природу.Функциональная яичниковая ГА наблюдается при синдроме по-ликистозных яичников (СПКЯ). Причиной функциональной надпочечниковой ГА могут быть: врожденная гиперплазии надпочечников, болезнь и синдром Иценко-Кушинга, экто-пические АКТГ-продуцирующие опухоли. Опухолевая ГА аблюдается при андрогенпроду-цирующих опухолях яичников или надпочечников.

Кроме того, ГА может сопровождать следующие состояния [29]:

- гиперпролактинемия (функциональная и на фоне пролактиномы)
- акромегалия
- гипоталамо-гипофизарные синдромы с гонадотропной дисфункцией
- ожирение
- сахарный диабет 2 типа
- нервная анорексия
- булимия
- шизофрения

Симптомы гиперандрогении любого происхождения:
Андрогензависимая дермопатия:

– гирсутизм (Рис 6.3.1.) – усиление роста волос на андрогензависимых участках кожи. Андрогены индуцируют превращение пушковых волос в терминальные, на участках, соответствующих зонам аналогичного оволосения у мужчин. У женщин появляются жесткие, длинные, обычно пигментированные волосы преимущественно на верхней губе, подбородке, зоне роста бакенбардов, вокруг сосков, на груди, на нижней части живота, в промежности и на внутренней поверхности бедер;
– жирная себорея («салотечение»)-усиленная продукция кожного сала под влиянием андрогенов. Себорея проявляется на лице в области лба и носогубного треугольника, на передней поверхности грудной клетке, наспине, особенно в межлопаточном пространстве и в области плеч, на волосистой части головы;

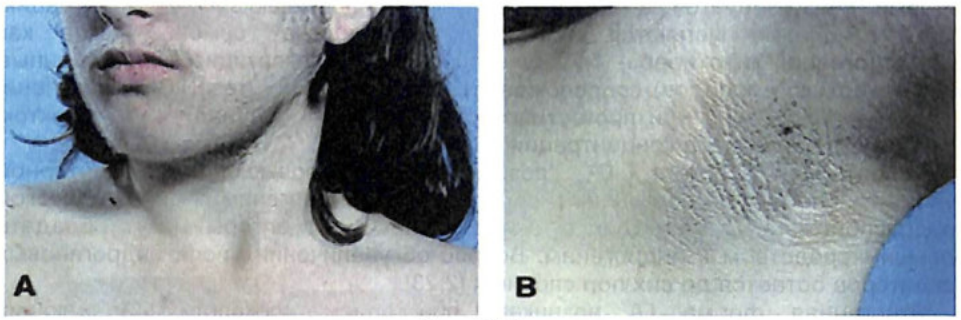


Рис. 6.3.1.

– акне (рис. 6.3.2.) хроническое заболевание кожи, приводящее к возникновению на коже акне-элементов, представленныхоткрытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, кистами. Основные патогенетические факторы возникновения акне: нарушения процессов кератинизации, дисбаланс липидов, восстановление патогенности propion bacterium acnes, активация сальных желез на фоне наследственной предрасположенности, андрогенная стимуляция рецепторов сальных желез;
 – алопеция (выпадение волос на голове) (рис.6.3.3.) – андрогензависимое облысение. Инволюция терминальных волос до коротких волос до коротких тонких волос пушкового типа, диффузное выпадение волос в стадии телогена. Зоны преобладающей локализации : центрально-теменная и /или височные поверхности головы; нередко узкая полоска волос сохраняется на лбу. Установлена генетическая предрасположенность к данному виду облысения;

Нарушения менструальной функции – от незначительной опсоменореи, гипоменореи, мено- или метроррагии вплоть до первичной или вторичной аменореи. Данное проявление также можно отнести к неспецифическим симптомам гиперандрогении;



Рис. 6.3.2.

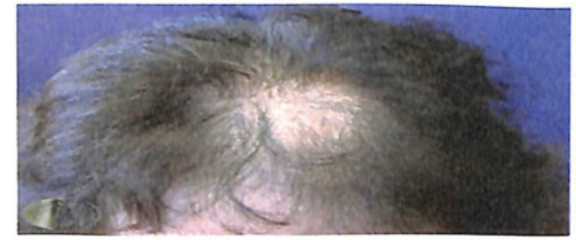
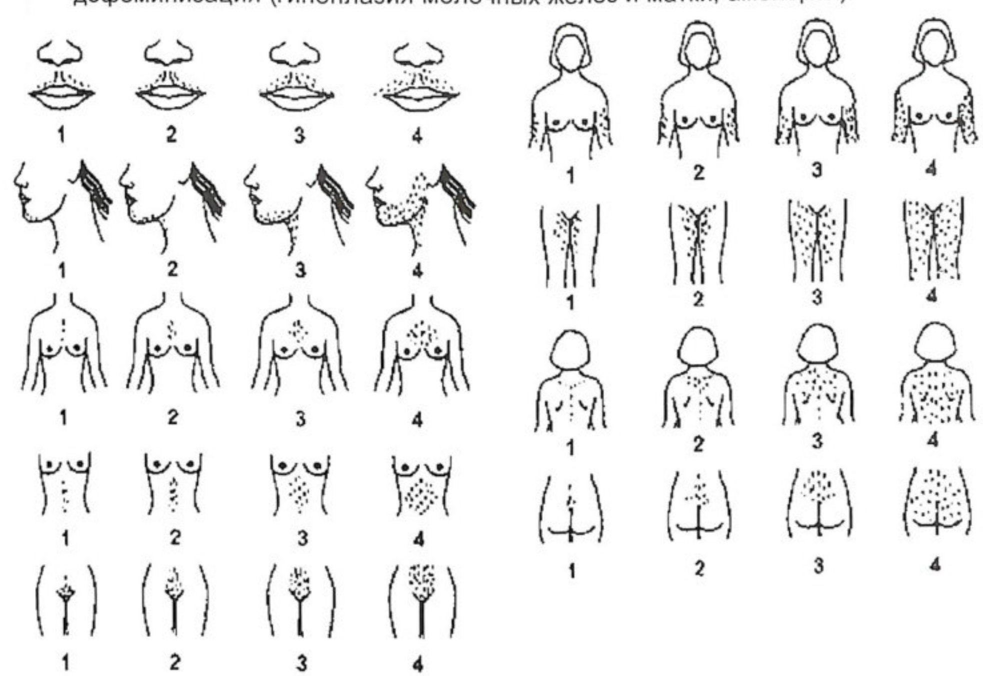


Рис. 6.3.3.

Вирилизм (от vir-»муж, мужчина») – наличие выраженных признаков маскулинизации и дефеминизации:

- тяжелый прогрессирующий гирсутизм (гирсутное число выше 20–25) и
- алопеция;
- снижение тембра голоса (барифония);
- гипертрофия клитора (клитoромегалия) и/или вирилизация клитора (округление гОловки или пенисообразный клитор);
- маскулинизация фенотипа(изменение телосложения с расширением плечевого пояса и сужением объема бедер);
- дефеминизация (гипоплазия молочных желез и матки, аменорея).



Шкала выраженности оволосения кожных покровов

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



Ферриман Д.М.

Для СПКЯ вирилизм не характерен. Обычно он встречается при гиперандрогении опухолевого генеза.

Оценка выраженности гирсутизма проводится по шкале Ferriman D., Galvey (1961) (табл. 6.3.1) по балльной системе в 11 андрогензависимых областях с подсчетом гирсутного числа, которое надежно коррелирует с концентрацией свободного тестостерона и служит наглядным клиническим маркером гиперандрогении.

У здоровых женщин колебания гирсутного числа составляют от 1 до12, в среднем–4, 51±0, 11. Расценивается как норма гирсутизм на предплечьях и голенях, а также гирсутизм после 45–54.

Таблица 6.3.1

Шкала количественной характеристики гирсутизма
(по D. Ferriman, J.Galway, 1961)

Зона	Баллы	Описание
1. Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до средней линии верхней губы
	4	Усы, достигающие средней линии
2. Подбородок	1	Отдельные волосы
	2	Отдельные волосы и небольшие скопления
	3	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
	4	Сплошное покрытие
3. Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	Волосы вокруг сосков и на груди
	3	Слияние этих зон с покрытием до ¾ поверхности
	4	Сплошное покрытие
4. Спина	1	Разрозненные волосы
	2	Много разрозненных волос
	3	Сплошное покрытие волосами
5. Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Пучок волос на крестце, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают ¾ поверхности
	4	Сплошное покрытие волосами
6.Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Много волос по средней линии
	3	Покрытие волосами половины или всей поверхности
	4	Сплошное покрытие
7.Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса волос вдоль средней линии
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в виде римской цифры V
8. Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более ¼ поверхности
	2	Более обширное, но не полное покрытие
	3	Сплошное покрытие волосами, редкое или густое
	4	

9. Бедро	1,2,3, 4	Значения те же, что и на плече
10. Предплечье		Сплошное покрытие волосами дорсальной поверхности: 2 балла – для редкого и 2 – для густого покрытия
11. Голень	1,2,3, 4	Значения те же, что и на плече

Угревая сыпь

Подсчитывают количество элементов угревой сыпи на лице, груди и спине (табл. 6.3.2.).

Таблица 6.3.2.

Степень тяжести угревой сыпи по Pillsbury

Степень тяжести	Количество комедонов в исследуемых зонах
I	Нет илиединичные, невоспаленные
II (легкая)	10 –19 элементов
III (умеренная)	Более 20 элементов + воспаление
IV (тяжелая)	Множество комедонов и/или тяжелое сопутствующее воспаление

Следует заметить, что степень тяжести гирсутизма, облысения или выраженности угревой сыпи не находятся в прямой зависимости от степени гиперандрогении. Поэтому не столь важна оценкана момент первичного обследования, как динамика показателя в процессе терапии.

Acantosis nigricans (рис.4) -папиллярно- пигментная дистрофия кожи, проявляющаяся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховой и подмышечной областях. Наличие acantosis nigricans рассматривается как дерматологическое проявление тяжелой инсулинорезистентности.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРИЧИН ГИРСУТИЗМА

I. Надпочечниковая гиперандрогенемия

1) Врожденная гиперплазия надпочечников

а) Классическая форма

б) Сольтеряющая форма

в) Простая вирильная форма

2) Неклассическая форма

Легкая форма

Латентная форма;

3) Гиперадренокортицизм

Опухоль гипофиза (кортикотропинома)

Опухоли надпочечников (кортикостерома, андростерома)

II. Яичниковая гиперандрогенемия

Синдром поликистозных яичников

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников

Периферическая ГА- Идиопатический гирсутизм

Экзогенная (лекарственная)

Ятрогенная – прием анаболических стероидов, андрогенов, гестагенов – производные С19-стероидов, даназола, трихогенов (глюкокортикоиды, противотуберкулезные препараты), циклоспорины.

Механизмы развития гирсутизма:

Гиперандрогенимия
Снижение уровня ССБ
Повышение уровня свободного тестестерона
Повышение активности 5- альфа редуктазыв коже (идиопатическая)

Заболевания, сопровождающиеся гиперандрогенимией
СПКЯ
ВДКН
Гиперпролактинимия
Синдром Иценко – Кушинга
Андроген – секретирующие опухоли яичников
Идиопатическая андрогенимия.



Эволюция критериев диагностики гиперандрогенных состояний

До 80-х годов прошлого века в качестве основнoго критерия при диагностике гиперандрогенных состояний рассматривался уровень андрогенов и циркулирующих гонадотропинов (увеличение уровня ЛГ и/или соотношения ЛГ/ФСГ) [38]. Тем не менее, эти эндокринные параметры недостаточно отражали специфику данной патологии. Поэтому в 1990 г. большинство экспертов NIH (National Institutes of Health) пришли к соглашению, что диагностика СПКЯ должна основываться на наличии признаков гиперандрогении (клинических и/или лабораторных) и хронической олиго/ановуляции) при исключении других известых заболеваний [2,18]. Эндокринные параметры также принимались во внимание, но только после исключения заболеваний, сопровождающихся гиперадрогенией (синдром Кушинга, андрогенпродуцирующие опухоли, врожденная гиперплазия надпочечников).

В 2003 г. Европейским Обществом репродукции человека и эмбриологии и Американским обществом репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) были предложены и затем утверждены новые критерии диагностики гиперандрогенных

состояний [38]. Согласно Консенсусу ESHRE/ASRM (Rotterdam PCOS Consensus, 2003) при условии исключения ряда известных гиперандрогенных заболеваний, СПКЯ диагностируется при наличии двух из трех проявлений:

1) Клинические или биохимические признаки гиперандрогении;
2) Хроническая олиго/ановуляция;
3) Поликистозные изменения яичников (определение при УЗИ).

Следует отметить, что некоторые эксперты (в основном, североамерканские специалисты) используют критерии диагностики, не учитывающие наличие поликистозных изменений яичников (УЗИ-критерий) в качестве одного из критериев диагностики в связи с тем, что поликистозные изменения в яичниках могут определяться при повышении уровня андрогенов любого генеза [12]. По мнению этих специалистов сонографическая демонстрация поликистозной дегенерации яичников при диагностике СПКЯ не является обязательной. В частности, R. Azziz, являющийся профессором Калифорнийского Университета и возглавляющий Международное Общество по гиперадрогенным состояниям (Androgen Excess Society), рекомендует диагностировать СПКЯ при одномоментном наличии следующих критериев: гиперандрогения, овариальная дисфункция, исключение других гиперандрогенных заболеваний [23]. Согласно представлениям большинства экспертов, в том числе Европейских ученых (Rotterdam PCOS Consensus, 2003), формирование характерных изменений в яичниках на фоне проявлений гиперандрогении необходимо рассматривать в качестве одного из критериев диагностики СПКЯ, в основе которого лежит функциональная гиперандрогения яичникового генеза. Тем не менее, все эксперты едины в том, СПКЯ является диагнозом исключения (диагноз ставится только после исключения известных заболеваний, характеризующиеся сходными фенотипами.

На основании новых критериев диагностики, при СПКЯ выделяют различные фенотипы [1,28]:

Гиперандрогения и хроническая ановуляция;

Гиперандрогения и поликистозные яичники при сохранении овуляторных циклов;

Хроническая ановуляция и поликистозные яичники при отсутствии клинических или биохимических проявлений гиперандрогении.Исключая последний фенотип, который по определению не включает гиперандрогенных пациенток, в настоящее время определены три состояния, наиболее часто встречающиеся на фоне гиперандрогении: 1) Классический вариант СПКЯ (гиперандрогения + хроническая ановуляция);

2) Овуляторный вариант СПКЯ гиперандрогения + поликистозные изменения яичников на фоне овуляторных циклов);

3) Идиопатическая гиперандрогения (гиперандрогения при отсутствии поликистозных изменений яичников и хронической ановуляции).

В настоящее время большинством экспертов выделяются три перечисленные формы гиперандрогенных расстройств в качестве трех основных клинических подгрупп [1, 17, 20]. Это обусловлено не только тем, что на эти три клинические подгруппы приходится около 90% гиперандрогенных расстройств, о чем речь пойдет ниже, но также и наличием ряда сходств в проявлении эндокринно-метаболических расстройств. Фенотипические отличия при указаных трех типах

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

гиперандрогенных состояний существуют, но обусловлены они в большей мере различной степенью тяжести эндокринно-метаболических расстройств, чем различием этиопатогенетического механизма их развития [1, 17].

Новые критерии диагностики гиперандрогенных состояний имеют важное значение не только в отношении диагностики СПКЯ. Если раньше идиопатический гирсутизм диагностировали на основании наличия гирсутизма у женщин с овуляторными циклами и нормальным уровнем андрогенов, то согласно новым критериям диагностики, у части таких пациенток (при наличии поликистозных изменений в яичниках) диагностируется овуляторный вариант СПКЯ.

6.4. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Историческая справка

Традиционно представление о синдроме поликистозных яичников связывается с трудами Штейна (I.F.Stein) и Левенталя (M.L.Leventhal), описавших в 1935г. женщин с аменореей, бесплодием, гирсутизмом, у которых обнаруживались увеличенные яичники с множеством мелких кист и уплотненной белочной оболочкой. Свою работу Штейн и Левенталь представили в центральной Ассоциации акушеров и гинекологов Америки.

Вместе с тем сохранились описания, относящиеся к XVIII в., в которых говорилось о молодых замужних крестьянках, страдающих ожирением и бесплодием. У этих женщин обнаруживали двухстороннее увеличение яичников, которые были «неровными, блестящими и белесоватыми, напоминающими голубиные яйца». В 1844г.A.Chereauописал склерокистозные изменения яичников у женщин с нарушениями менструального цикла и бесплодием. Но из всех исследований наиболее полными оказались работы Штейн и Левенталя, что, вероятно, и предопределило название заболевания. Представленная ими характеристика 7 женщин с аменореей, гирсутизмом, большими яичниками с множеством мелких кист и утолщенной белочной оболочкой стала хрестоматийной. Отчественными гинекологом С.К.Лесным были описаны пациентки с характерной клинической симптоматикой и предлагался хирургический метод их лечения. Его работа была опубликована в СССР в 1928г., т.е. раньше исследованийШтейн и Левенталя, но, в силу определенных обстоятельств, ее результаты не стали широко известны за рубежом.

Лапаротомия и клиновидная резекция яичников, выполненные Штейн и Левенталем, привели к тому, что у всех 7 женщин восстановился регулярный менструальный цикл, а 2 из них забеременели. Позже эти исследователи сообщали о случаях, не укладывавшихся полностью в первоначальное описание. Среди 75 женщин, наблюдавшихся Штейном, лишь у небольшой части, приблизительно 20%, имелся «Полный набор» клинических симптомов. Тем не менее, после двусторонней клиновидной резекции яичников у 90% из них восстановился регулярный менструальный цикл, а около 65% женщин забеременели (SteinI.F., CohenM.R., ElsonR.F., 1948). Таким образом, уже на первых этапах изучения этого заболевания исследователи столкнулись с наличием разнообразных проявлений и с отсутствием единых клинических признаков.

Следующая важная веха в диагностике СПКЯ – внедрение в 1971г. радиоиммуннологических методов исследования гормонов в сыворотке крови, послуживших основой для биохимической диагностики синдрома.

1970–1980-е годы ознаменовались интенсивными исследованиями биохимических параметров при СПКЯ. Повышенные уровни ЛГ и тестостерона были определены как основные маркеры для диагностики синдрома (YenS., VelaP., RankinJ., 1970; RebarR. etal., 1976). Это касалось не только абсолютного уровня ЛГ, но и соотношения ЛГ/ФСГ. В качестве диагностического маркера предлагали использовать различные варианты этого соотношения – 2:1,2,5:1,3:1,5:1 и т.д., но единая точка зрения не была выработана (YenS., 1980; VLoboR.A. etal., 1981; ShoupeD., KumarD., LodoR.A., 1983; ChangR.J. etal., 1983). В конечном счете, в некоторых исследованиях прозвучал призыв отказаться от вычисления этого коэффициента и учитывать лишь абсолютные значения гонадотропинов (FranksS., 1995; HomburgR., 1996).

Исследования уровней гонадотропинов, особенностей их динамической секреции, уровней секреции гормонов яичников позволили сделать заключение о крайнем разнообразии тех или иных биохимических параметров и их сочетаний (SantonR.J., BardinC.W., 1973; FranksS., 1989; FauserB.C. etal., 1991, 1992). Более того, в 1976г. была выдвинута концепция о том, что СПКЯ может наблюдаться и при нормальном уровне ЛГ (RebarR. etal., 1976). Таким образом, хотя определение биохимических параметров радиоиммунологическими методами и явилось важной и значительной вехой в диагностике СПКЯ, эти исследования не смогли выделить абсолютные диагностические критерии и еще в большей степени подчеркнули гетерогенность как клинических, так и биохимических характеристик синдрома.

УЗИ явилось важным этапом в диагностике СПКЯ, но и этот метод стал основой для новых дискуссий по поводу дефиниции синдрома. По мнению R.Homburg (2001), признание или непризнание характерных УЗ-признаков в качестве абсолютных критериев диагностики СПКЯ стало основной причиной разногласий между европейской и североамериканской школами исследователей.

M.Swanson, E.E.Sauerbrei и P.L.Cooperberg в 1981 г. впервые описали УЗ-картину поликистоных яичников, аналогичную той, которую наблюдали Штейн и Левенталь. При этом УЗ-картина соответствовала не только лапароскопической, но и гистологической. Авторами было отмечено, что у некоторых женщин выявлены характерные поликистозные яичники (ПКЯ), но не наблюдалось ни клинических, ни биохимических нарушений. Более того, около 20% женщин с УЗ-принаками поликистозных яичников были фертильны и здоровы (Swanson M. etal., 1981).

В 1985г. J.Adams и соавт. описали диагностические УЗ-критерии поликистозных яичников, что способствовало формированию у ряда исследователей мнения о том, что УЗИ является «золотым стандартом» диагностики СПКЯ. Тогда же стали широко обсуждаться вопросы о достоверности эхографических признаков СПКЯ: размерах яичников, числе фолликулов и т.д. R.Fox и соавт. (1991) говорили о том, что для установления диагноза СПКЯ необходимо наличие около 10 фолликулов размерами до 10мм, расположенных по периферии увеличенных яичников с гиперэхогенной стромой. Объем яичников определяли от 5, 5 до 10 см^3 и более (OrsiniL.F., VenturoliS., LorussoR., 1985; TabbakhG.H. etal., 1986; PolsonD.W. etal., 1988; ArdaensY. Etal., 1991). R.Fox и соавт. (1991) и D.Dewailly

(1997) провели сравнение диагностической ценности трансабдоминального и трансвагинального УЗИ. Показав преимущества трансвагинального УЗИ, они также пришли к выводу, что уплотнение стромы яичника при ПКЯ может быть ценным диагностическим тестом, но отсутствие этого признака не исключает диагноза. Ниже представлены международные документы по диагностике и лечению гиперандрогении

Клинические критерии диагностики синдрома

Согласованные критерии Американского и Европейского общества репродукции человек – Роттердам, 2003г.

Критерии Международного Общества по изучению андрогензависимых заболеваний, 2006г.

Consensus on women `s health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) the ESHRE\ASRM Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, 2012,2013

Обследование и лечение проявлений гиперандрогении

Обследование и лечение гирсутизма у женщин репродуктивного возраста: киническое руководство международного эндокринологического общества, 2006, 2013



Рис. 6.4.1. «Синдром гиперандрогенемии», 2015

Рекомендации по лечению акне Американской академии дерматологии, 2007 г.

Лечение бесплодия при СПКЯ

Консенсус Американского и Европейского общества репродукции человек, 2007 г.

Диагностика и лечение метаболических при СПКЯ

Нарушение толерантности к глюкозе при СПКЯ – рекомендации международного Общества по изучению андрогензависимых заболеваний, 2007г.

Оценка рисков сердечно – сосудистых заболеваний и их профилактика у женщин с СПКЯ. Консенсус Международного Общества по изучению андрогензависимых заболеваний, 2013г.

Консенсус Эндокринологического общества, 2013,21 мая 2014 г.

Патогенез

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени так и не удалось сформулировать единую общепринятую концепцию патогенеза СПКЯ. Ее создание во многом зависит от ответа на вопрос: что является первичным нарушением, запускающим развитие этого синдрома? В настоящий момент в патогенезе СПКЯ выделяют нарушения в четырех различных отделах нейроэндокринной системы, каждое из которых, при прочих равных условиях, может претендовать на триггерную роль. Это нарушения на уровне яичников, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы и периферических инсулин-чувствительных тканей.

Регуляция интраовариальной продукции андрогенов является крайне важной для нормального функционирования яичников. Андрогены – «необходимое зло» для яичников; с одной стороны андрогены являются облигатным субстратом для синтеза эстрадиола, обеспечивающего рост фолликулов, с другой стороны – излишек андрогенов препятствует нормальному развитию фолликулов, нарушает процесс селекции доминантного фолликула и вызывает атрезию. Таким образом, синтез андрогенов должен сохраняться на минимально необходимом для яичников уровне.Известно, что гиперандрогенемия при СПКЯ в наибольшей степени обусловлена андрогенами яичникового происхождения, что долгое время давало повод предполагать наличие специфической мутации в генах, кодирующих ферменты, участвующие в синтезе андрогенов яичниками. Несмотря на многочисленные исследования, специфического дефекта в ферментных системах, встречающегося в большинстве яичников при СПКЯ, найти не удалось. В тоже время было показано, что активность ферментных систем, в особенности цитохрома P450c17 повышена, что с большей вероятностью соответствует состоянию дисрегуляции, нежели проявлению мутации.

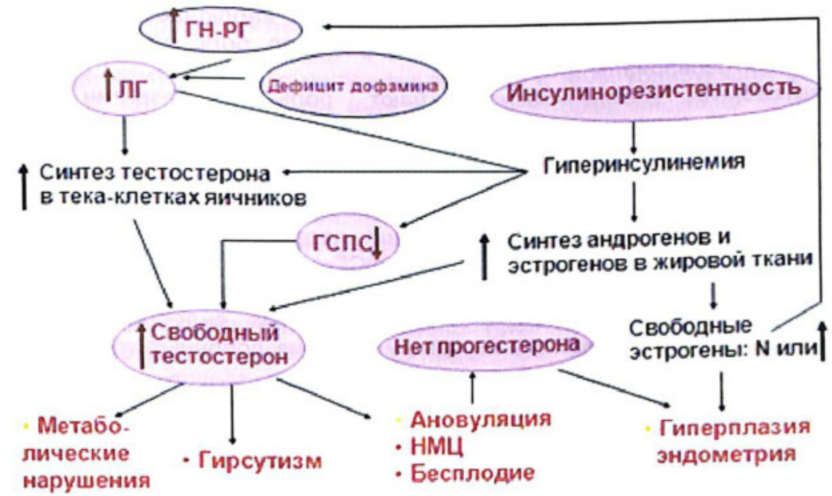


Рис. 6.4.2. Патогенез СПКЯ

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Ферментные системы, ответственные за синтез андрогенов в яичниках располагаются в тека клетках, а основным регулятором этих систем является ЛГ. Отмечено, что при СПКЯ клетки теки проявляют гиперчувствительность к воздействию ЛГ. В норме регуляция стимулирующего воздействия ЛГ на клетки теки осуществляется через механизм гомологической десенситизации рецепторов ЛГ. Избыточная стимуляция ЛГ в начале приводит к даун-регуляции его рецепторов, а затем к снижению активности 17-гидроксилазы/17, 20-лиаза цитохрома P450c17. Активность этого цитохрома является ключевой в регуляции синтеза андрогенов. Изучение этого цитохрома в яичниках у больных СПКЯ выявило, что в основе его дисрегуляции лежит избыточное фосфорилирование серинового основания в структуре этого фермента.

В основе механизма развития гиперчувствительности клеток теки к ЛГ лежит способность инсулина и инсулиноподобных факторов роста I и II (IGF) через свои специфические рецепторы блокировать механизм гомологической десенситизации рецепторов ЛГ. Это в значительной степени усиливает стимулирующий эффект ЛГ на продукцию андрогенов клетками теки. Кроме того, инсулин вызывает преждевременную чувствительность клеток гранулезы к ЛГ, вызывая терминальную дифференцировку (лютеинизацию) 5–8 миллиметровых фолликулов (в норме, клетки гранулезы в доминантном фолликуле становятся чувствительны к ЛГ, когда их размер превышает 10 мм). Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. В дополнении к описанным выше эффектам, инсулин совместно с IGF I и II независимо от ЛГ усиливают секрецию андрогенов клетками теки, а также стимулируют пролиферацию клеток стромы яичника.Таким образом, усиление секреции ЛГ гипофизом, судя по всему, не является первичным нарушением, поскольку, как было описано выше, в норме избыточная стимуляция ЛГ регулируется механизмом десенситизации рецепторов. Избыточная секреция гипофизом ЛГ, наблюдаемая у большинства больных СПКЯ, имеет вторичный характер, и ее роль заключается лишь в усилении интраовариального дефекта.

Гранулезные клетки также играют роль в развитии нарушений стероидогенеза в яичниках. IGF, по аналогии с клетками теки, обуславливают гиперчувствительность гранулезных клеток к ФСГ, что компенсирует его относительно низкий уровень, обусловленный гиперэстрогенемией. В свою очередь, ФСГ индуцирует экспрессию различных паракринных факторов, способных воздействовать на продукцию андрогенов в теке, в частности, повышать количество рецепторов ЛГ. ФСГ также стимулирует продукцию ингибина, концентрация которого повышена у больных СПКЯ. Ингибин стимулирует синтез андрогенов, в то время как андрогены, стимулируют продукцию ингибина, замыкая тем самым один из порочных кругов патогенеза СПКЯ.

Надпочечники также вносят свой вклад в развитие гиперандрогении у больных СПКЯ. Повышение концентрации ДГЭАС в сыворотке выявляется, по данным различных авторов, в 25–60% случаев. Большинство авторов сходятся во мнении, что наиболее частым нарушение стероидогенеза в надпочечниках при СПКЯ является дисрегуляция активности 17-гидроксилазы и 17, 20 лиазы цитохрома P450c17. Как и в яичниках, механизм дисрегуляции этих ферментов обусловлен гиперчувствительностью надпочечников к АКТГ. В

основе развития гиперчувствительности надпочечников лежит сенситизирующий эффект инсулина и IGF, приводящий к повышенной активации ферментных систем в ответ на стандартные стимулы АКТГ. Селективное повышение активности цитохрома P450c17 связано с более выраженным стимулирующим воздействием на него инсулина и IGF. В основе подобной селективности, как и в яичнике, вероятно, лежит избыточное фосфорилирование серина. Повышенная секреция ЛГ гипофизом у больных СПКЯ встречается в среднем у 75%. Ряд гипотез предложено для объяснения этого феномена, в частности предполагается наличие дефекта на уровне гипоталамуса, гипофиза и системы обратной связи половых гормонов. Характер продукции гонадотропинов гипофизом определяется амплитудой и частотой пульс-генератора, секретирующего ГРГ. Низкая частота секреции ГРГ способствует выработке ФСГ, а высокая – ЛГ. Зависимость продукции гонадотропинов от частоты секреции ГРГ, вероятно, обусловлена следующим механизмом. Установлено, что в гипофизе продуцируются активин и фоллистатин, активин повышает продукцию гонадотрофами бета-субъединицы ФСГ, в то время как фоллистатин инактивирует активин. Высокая частота и амплитуда секреции ГРГ стимулирует продукцию фоллистатина, что приводит к инактивации активина и снижению продукции ФСГ, благоприятствуя продукции ЛГ.

Впервые связь между нарушением углеводного обмена и гиперандрогенией была доложена в 1921 году Achard и Thiers, которые описали состояние, образно названное «диабет бородатых женщин». В настоящее время уже общепринятым является наличие связи между инулинорезистентностью (ИР) и СПКЯ, при этом если раньше ИР рассматривалась как характеристика СПКЯ ассоциированного с ожирением, то в последнее время показано, что ИР также имеет место и в отсутствие повышенного ИМТ.

Под инсулинорезистентностью понимают снижение чувствительности клеток к инсулину, что приводит к гиперинсулинемии. Существует два типа ИР, А и В. Тип А ИР связан с наличием мутации в гене, кодирующем рецептор инсулина, а В тип – с наличием антител к рецепторам инсулина. У больных СПКЯ не удалось обнаружить мутации в гене рецептора инсулина, а антитела к рецепторам выявляются лишь у незначительного количества больных. Сильно выраженная ИР иногда приводит к развитию так называемого HAIR-AN синдрома (первые буквы от английских слов: hyperandrogenism, insulin resistance, acanthosis nigricans), выявляемого у части больных СПКЯ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что ИР у больных СПКЯ связана с наличием дефекта в пострецепторном отделе рецептора инсулина. После связывания инсулина со своим рецептором происходит аутофосфорилирование тирозинового основания интрацитоплазматической части рецептора, что позволяет в дальнейшем фосфорилировать другие внутриклеточные субстраты как, например, IRS–1 (insulin receptor substrate–1).

Важно отметить, что дефект пострецепторных механизмов инсулина проявляется лишь нарушениями его метаболической функции, в то время как активность инсулина в отношении органов репродуктивной системы сохраняется неизменной. Как было описано выше, гиперинсулинемия, обусловленная ИР, играет важную роль в развитии и/или усугублении нарушений в яичниках, надпочечниках и гипоталамо-гипофизарной системе. Вообще, ИР является

единственной уникальной характеристикой СПКЯ, отличающей его от других состояний, сопровождающихся гиперандрогенией и нарушениями овуляторной функции, хотя наблюдается в среднем у 50% больных. Итак, патогенез СПКЯ может быть представлен следующим образом. Вследствие генетического дефекта в одной из киназ происходит фосфорилирование сериновых оснований, что проявляется нарушением пострецепторного механизма действия инсулина с развитием инсулинорезистентности, и дисрегуляцией цитохрома Р450с17 в яичниках и надпочечниках. Эта комбинация нарушений приводит к развитию избыточного адренархе, которое в свою очередь способствует развитию резистентности пульс-генератора ГРГ к ингибирующему воздействию низких концентраций эстрадиола и прогестерона. В отсутствие замедляющих стимулов, высокая частота секреции ГРГ благоприятствует секреции ЛГ. В яичниках нарушается созревание фолликулов, что усугубляется эффектом гиперинсулинемии. Инсулин совместно с IGF блокирует гомологическую десинситизацию рецепторов ЛГ, приводя к усилению воздействия ЛГ на продукцию андрогенов в клетках теки, что усугубляет дисрегуляцию цитохрома Р450с17, а также вызывает преждевременную лютеинизацию гранулезных клеток, способствуя остановке роста фолликулов. Также инсулин сенситизирует клетки гранулезы к воздействию ФСГ, что компенсирует его относительную недостаточность, в свою очередь, ФСГ индуцирует экспрессию рецепторов ЛГ в теке и стимулирует продукцию ингибина, который повышает синтез андрогенов, а андрогены усиливают продукцию ингибина, замыкая порочный круг. Кроме того, инсулин, вероятно, усиливает эффект ГРГ на продукцию ЛГ гипофизом. В конечном итоге, развивается состояние, характеризующееся гиперандрогенемией и ановуляцией.

Лечение

История подходов к лечению СПКЯ менее сложна и спорна по сравнению с определением этиологии и патогенеза этого заболевания, хотя также не лишена определенных противоречий. Невозможность однозначного определения СПКЯ как нозологической формы делает необходимым отдельное рассмотрение двух терапевтических направлений: коррекция нарушений менструального цикла, акне, себореи, гирсутизма, алопеции, с одной стороны, и лечение бесплодия-с другой.

Лечение, направленное на коррекцию клинических проявлений гиперандрогении, проводится препаратами антиандрогенного действия. Антиандрогенная терапия была вкючена в клиническую практику с 1980 г. с этой целью используются спиролактон, ципротерон-ацетат, флютамид. G.Prelevic (2001) сделала обзор возможных протоколов терапии. По ее мнению, несовершенная и кропотливая терапия антиандрогенными препаратами, особенно ципротерон-ацетатом, оказалось эффективной в отношении гирсутизма и акне. Большинство исследователей разделяют мнение о том, что на раннем этапе терапия может способствовать сохранению фертильности и предотвращать последствие синдрома.

Антиандрогенная терапия. Для снижение яичниковой продукции андрогенов чаще всего используют оральные контрацептивы, гестагенный компонент которых обладает антиандрогенными свойствами. Оральные контрацептивы сами по себе способствуют снижению продукции андрогенов яичниками. Этот эффект реализуется за счет снижения выработки ЛГ, который является основным индуктором синтеза андрогенов в теке фолликулов, а также за счет повышения уровня ПГСГ, что приводит к уменьшению фракции свободных андрогенов.

К гестагенам, обладающим антиандрогенной активностью, относятся: ципротерон ацетат, дроспиренон и диеногест. Ципротерон ацетат является производным 17-гидроксипрогестеронацетата и обладает выраженными прогестагенными, антиандрогенными и умеренными глюкокортикоидными свойствами. Антиандрогенные свойства ципротерона ацетата проявляются за счет его способности конкурировать за связь с рецептором с тестостероном и дегидротестостероном. Кроме того, ципротерон ацетат способен угнетать надпочечниковую продукцию андрогенов за счет своих глюкокортикоидных свойств. Таким образом, побочные эффекты терапии ципротерон ацетатом в целом определяются его свойствами, чаще всего наблюдается снижение либидо и повышение массы тела.

Чаще всего ципротерон ацетат назначается в комбинации с этинилэтрадиолом, входящий в состав орального контрацептива Диане35. В его состав входят 35 мкг этинилэтрадиола и 2 мг ципротерона ацетата. Применение Диане 35 обеспечивает надежный контрацептиный эффект и эффективно устраняет явления гирсутизма, а также другие нежелательные влияния андрогенов, такие как акне, сальность кожи, аллопецию. Диане35 назначают по 1 таблетке в день с первого дня менструального цикла на протяжении 21 дня. Далее делается семидневный перерыв, во время которого происходит менструально-подобное кровотечение, и прием препарата продолжается. *Коррекция метаболических нарушений.* В принципе нет однозначных представлений о том, как выявить инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Лабораторные тесты, применяющиеся для определения инсулинорезистентности, включают в себя:

– определение натощак концентрации инсулина и соотношения глюкозы к инсулину;

– измерение уровней глюкозы и инсулина после перорального или интравенозного введения глюкозы;

– измерение уровня глюкозы после интравенозного введения инсулина;

– тест толерантности к глюкозе.

Тем не менее, все выше перечисленные лабораторные исследования являются специфичными, но не достаточно чувствительными. Так, к примеру, наличие гиперинсулинемии натощак всегда ассоциировано с инсулинорезистентностью, в то же время, у многих инсулинрезистентных женщин не выявляется натощак гиперинсулинемия. Единственной лабораторной методикой являющейся и чувствительной и специфичной к выявлению инсулинорезистентности является глюкозотолерантный тест, однако он очень сложен в постановке, в связи, с чем редко применяется в повседневной клинической практике.

Клинические симптомы инсулинорезистентности:

– ИМТ более 27 кг/м²;

– соотношение объема бедер к объему плечевого пояса более 0, 85;

– Объем талии более 100 см;

– Acanthosis nigricans.

Большинство из приведенных клинических признаков инсулинорезистентности являются специфическими, но в тоже время малочувствитель-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ными. Наличие acanthosis nigricans, к примеру, всегда свидетельствует о наличии инсулинорезистентности, но у многих женщин с инсулинорезистентностью не выявляется acanthosis nigricans. Таким образом, подход к диагностике инсулинорезистентности должен быть комплексным и включать в себя оценку клинических признаков и данных лабораторных тестов. Индекс массы тела является основным определяющим фактором инсулинорезистенстности и гиперинсулинемии. Женщины, у которых ИМТ более 27 кг/м^2 достаточно часто имеют нарушение толерантности к глюкозе. Если ИМТ превышает 30 кг/м^2, то можно утвердительно констатировать наличие инсулинорезистетности. Напротив, крайне редко можно диагностировать инсулинорезистентность в случае если ИМТ менее 22 кг/м^2.

В результате множества исследований удалось показать, что снижение избыточной массы тела у женщин с гиперандрогенемий и инсулинорезистентностью приводит к снижению уровня андрогенов в крови, возобновлению овуляторной функции и, как следствие, развитию беременности.

Однако, снижение веса достаточно сложный процесс, в связи, с чем для нормализации метаболических нарушений, являющихся частью СПКЯ применяются пероральные сахаропонижающие препараты. Метформин впервые был синтезирован в 1957 году и стал использоваться в клинической практике для лечения сахарного диабета второго типа. Он относится к группе бигуанидов и приводит к понижению уровня инсулина в крови, не вызывая при этом гипогликемии. Метформин также не приводит к повышению уровня инсулина, а напротив угнетает избыточный синтез глюкозы печенью, за счет подавления глюконеогенеза. Метформин повышает чувствительность тканей к инсулину, в частности это подтверждается снижением потребности в инсулине при использовании этого препарата у больных первым типом сахарного диабета.

Предварительный курс терапии метформином перед индукцией овуляции клостилбегитом приводит к повышению концентрации гликоделина во время лютеиновой фазы менструального цикла. Это в целом сказывается и на снижении частоты раннего прерывания беременности у пациенток с СПКЯ получавших метформин. Таким образом, снижение уровня инсулина во время проведения индукции овуляции положительным образом сказывается на состоянии эндометрия и способствует процессам связанным с нидацией и последующим развитием беременности.

В отличие от других медикаментозных средств, применяющихся для лечения СПКЯ, только метформин способен нивелировать проявления метаболического синдрома. Так было показано, что длительный прием метформина снижает уровень артериального давления, уменьшает уровень триглицеридов и концентрацию первого типа ингибитора плазминогенактиватора, ответственного за развитие тромботических осложнений. Ряд авторов также выявили способность метформина повышать уровень ЛПВП в крови у больных СПКЯ.

Таким образом, полноценное и наиболее патофизиологичное лечение СПКЯ на ряду с индукторами овуляции должно включать назначение пероральных сахаропонижающих препаратов, одним из которых является метформин. Лечение метформином вероятнее всего, направлено на основные звенья патогенеза СПКЯ, что приводит не только к нивелированию явлений метаболического синдрома и устранению гиперинсулинемии, но и сопутствующему снижению уровня андрогенов, восстановлению нормального менструального цикла и в ряде случаев самостоятельному возобновлению овуляции. Кроме того, прием метформина в значительной степени облегчает индукцию овуляции клостилбегитом даже в тех случаях, когда длительные протоколы индукции до приема метформина были неудачными.

Индукция овуляции

Клостилбегит впервые был синтезирован в 1956 году и с 1967 года стал применяться с целью индукции овуляции, хотя первоначально был создан для контрацепции. Клостилбегит представляет из себя синтетический нестероидный агонист-антагонист эстрогенов. После введения, клостилбегит связывается с рецепторами эстрогенов в гипоталамусе, что блокирует функционирование систему отрицательной обратной связи. В ответ на это, гипоталамус увеличивает частоту импульсов ГРГ, что усиливает высвобождение ФСГ гипофизом. В течение 5-дневного курса приема клостилбегита в крови возрастает концентрация ФСГ, ЛГ и эстрадиола. После окончания введения, концентрация эстрадиола продолжает нарастать, активизируя механизмы отрицательной и положительной обратной связи, обеспечивающие возникновение полноценной овуляции.

Таким образом, клостилбегит косвенным путем стимулирует овуляцию, активизируя и поддерживая последовательность событий, характеризующих нормальный физиологический менструальный цикл.

Стандартная схема применения клостилбегита включает в себя первоначальное его назначение в дозе 50 мг с 5 по 9 день спонтанного или индуцированного прогестинами менструального цикла, что расценивается лишь как проба с клостилбегитом. Тем, у кого не удалось индуцировать овуляцию с первого цикла, дозу клостилбегита увеличивают до 100мг в день в течение тех же 5 дней. Здесь необходимо отметить, что эффективная доза клостилбегита зависит от веса пациентки. Так если вес превышает 90 кг, первоначальная доза может быть не 50 мг, а 100 мг, так как мы отмечали, что именно эта доза является наиболее эффективной у такого типа женщин. Из 50% пациенток, у которых доза 50 мг не индуцировала овуляцию, при применении 100 мг клостилбегита овуляция возникает в 25% случаев. Тем, у кого вновь не удалось индуцировать овуляцию, дозу клостилбегита увеличивают до 150 мг. Эта доза является максимально допустимой, превышать которую не рекомендуется. Наиболее оптимальным вариантом является обеспечение УЗ мониторинга созревания фолликула с 12 дня менструального цикла и, когда размер фолликула превышает 20 мм, введение хорионического гонадотропина в дозе 10000ЕД, позволяет с большой точностью предсказать время овуляции и тем самым обеспечить своевременное проведение мероприятий, направленных на возникновение беременности.

С внедрением лапароскопии, которое началось в 1980 г., хирургическое лечение СПКЯ стало вновь популярным (GjonnassH., 1984). Резекция яичников, диатермокоагуляция или дриллинг стромы яичников восстанавливали овуляторный цикл у КЦ-резистентных пациенток с СПКЯ. Ряд исследователей сообщают о частоте овуляции, достигающей 70–90%, и беременностей –40–70%. В некоторых исследованиях проанализированы не только эффективность хирургического лечения, но и оценены преимущества и недостатки различных видов операций.

По мнению H.Jakobs, лапороскопические операции на яичниках в настоящее время могут быть использованы как дополнительные методы лечения, в основ-

ном они показаны пациентками с нормальной массой тела и повышенным уровнем ЛГ.

ЭКО-эффективный метод лечения бесплодия у больных с СПКЯ, если все предыдущие не привели к успеху.

6.5. ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Предменструальный синдром (ПМС) – сложный симптомокомплекс, характеризующийся различными психоэмоциональными, вегето-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями, проявляющимися в лютеиновой фазе менструального цикла (МЦ).

Эпидемиология. ПМС встречается в репродуктивном возрасте, и частота его составляет 10 % – 85 %.

По данным ряда авторов [2,15], тяжелые формы ПМС приводящих к временной потере трудоспособности, встречаются у 3 – 8% женщин репродуктивного возраста. В 20% случаев выраженность симптомов ПМС такова, что требует назначения медикаментозной терапии [15]. Более легкие проявления заболевания наблюдаются у 95% женщин [2,15].

Популяционные исследования по распространенности ПМС среди женщин фертильного возраста в Узбекистане, проведенные Хайдаровой Ф.А. и Ходжаевой Н.В. показали что распрстраненность предменструального синдрома среди женщин фертильного возраста г. Ташкента и Ферганской области составила 88%. [31]

На сегодня ПМС**,** наряду с атеросклерозом, болезнью Альцгеймера, ожирением, синдромом хронической усталости и пр., рассматривается как ***болезнь цивилизации***, которая преимущественно поражает горожанок, особенно представительниц интеллектуального труда, и в меньшей степени женщин, чья деятельность связана с физическими нагрузками.

Основные факторы риска провоцирующие у женщин фертильного возраста развитие ПМС (по данным Хайдаровой Ф.А., Ходжаевой Н.В.):

Стресс
Избыток массы тела
Возраст старще 30 лет
Наследственная отягощенность по ПМС
Сексуальная неудовлетворенность
Занятие интеллектуальным трудом и нагрузочный рабочий день
Проживание в крупных городах
Наличие экстрагенитальных заболеваний
Высокий инфекционный индекс

Этиология и патогенез ПМС

К сожалению, этиопатогенетические механизмы ПМС до настоящего времени изучены крайне недостаточно. Существует множество теорий развития того заболевания.

1. **Гормональная теория**: повышение эстрадиола и прогестерона в крови женщин в лютеиновую фазу менструального цикла. Абсолютное или относительное повышение уровня эстрогенов в сыворотке крови вызывает задержку натрия, что, в свою очередь, приводит к накоплению межклеточной жидкос-

ти и отекам.Избыток эстрогенов приводит к гипогликемии, закономерно обусловливающей приступы астении, адинамии, вплоть до синкопальных состояний [15, 51]

Прогестерон в ЦНС претерпевает структурные изменения с образованием нейроактивных метаболитов -аллопрегнанолона и прегнанолона [32,33]. Метаболиты прогестерона обладают способностью повышать базальный уровень тревожности путем взаимодействия с бензодиазепиновыми рецепторами [37]. Было выявлено снижение содержания в крови аллопрегнанолона (метаболита прогестерона, обладающего анксиолитической активностью) у женщин, страдающих ПМС.

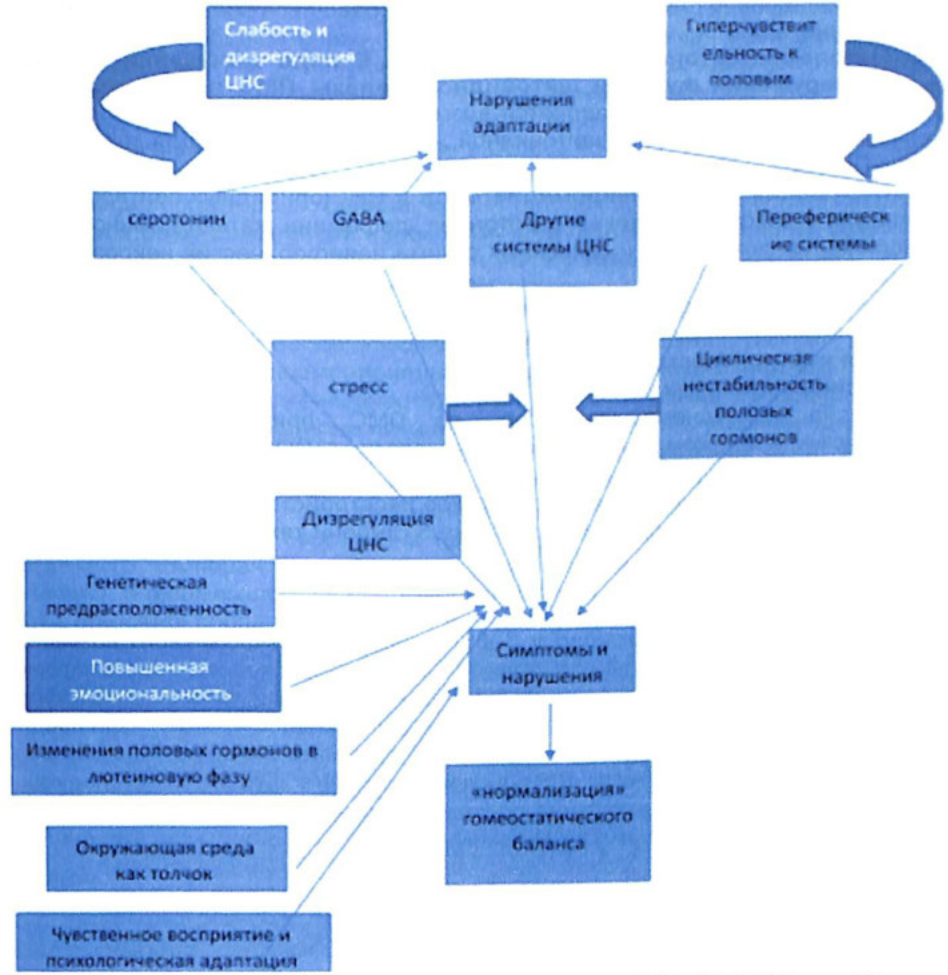


Рис. 6.5.1. Этиология и патофизиология ПМС. Uriel Halbreich, Jeff Borenstein.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

2. Теория нарушения водно-солевого равновесия:

Повышенная чувствительность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы к колебаниям половых стероидных гормонов в крови перед менструацией приводит к возникновению симптомов ПМС [11].

3. Роль глюкокортикоидов и АКТГ в патогенезе ПМССчитается, что повышенная секреция АКТГ гипофизом под воздействием стрессов и, как следствие, высокий уровень серотонина и ангиотензина–1, способствуют усилению продукции альдостерона [33,37].

4 Рроль *пролактина.*Существует мнение [37], согласно которому пролактин, как модулятор действия других гормонов и БАВ, потенцирует натрий-ретенционное действие альдостерона и антидиуретический эффект вазопрессина.

5. Патология щитовидной железы и ПМС. В ряде сообщений отмечено, что при нарушении функции щитовидной железы ПМС встречается чаще. Однако на сегодня не представляется возможным отчетливо определить, какие именно нарушения состояния щитовидной железы характерны для той или иной формы ПМС.

6. Нарушения обмена нейромедиаторов в ЦНС(опиоидных пейтидов – энкефалинов и эндорфинов, а также серотонина, дофамина, кате-холаминов, у-аминомасляной кислоты и др.) и связанных с ними периферических нейроэндокринных процессов [51].

Таким образом в настоящее время несмотря на многочисленные этиологические факторы, вызывающие ПМС, патогенез данного патологического состояния изучен недостаточно [31,37].

Классификация и диагностика ПМС

Согласно последнему консенсусу по ПМС, принятому в 2000 году Американским Коллежем Акушерства и Гинекологии (ACOG), выделяют:

ПМС

ПМДР (предменструально-дисфорическое расстройство)

В свою очередь ПМС подразделяется на 3 степени тяжести (по Sperof, 2003):

Легкая степень

Средней степени тяжести

Тяжелая степень

ПМДР наблюдается примерно у 3–8% женщин репродуктивного возраста в виде жалоб на раздражительность, чувство внутреннего напряжения, дисфорию, психоэмоциональную лабильность [2,15]. Термин предменструальные дисфорические расстройства – ПМДР (Premenstrualdysphoricdisorder – PMDD), был предложен в IVиздании Diagnostic and StatisticManual of Mental Disorders (Loch E., 2000; Gold J.H., 1997). Критериями ПМДР являются наличие 5-ти из 11-ти следующих симпомов, которые встречаются на протяжении большинства МЦ в течение последнего года, при этом они должны включать хотя бы одну из первых 4-х позиций:

Депрессивное состояние.

Беспокойство, напряженность.

Лабильность настроения.

Агрессивность, раздражительность.

Снижение интереса к обычному образу жизни.

Затруднения концентрации внимания.

Быстрая утомляемость, слабость.

Изменения аппетита.

Нарушения сна (бессонница/сонливость).

Нарушение самоконтроля.

Физические симптомы: масталгия, суставная боль, отеки, увеличение массы тела.

К настоящему времени не существует объективных диагностических тестов, позволяющих установить диагноз ПМС при первичном обращении больной [3]. Таким образом, в первую очередь необходимым является тщательно собранный анамнез жизни и анамнез заболевания, а также полное общесоматическое и гинекологическое обследование. Проспективная ежедневная оценка предменструальной симптоматики является необходимым элементом диагностического поиска. С этой целью используются как менструальные календари симптомов, так и визуально-аналоговые шкалы (ВАШ), позволяющие респондентам определить не только наличие конкретного проявления ПМС, но и его выраженность и продолжительность относительно менструального цикла [32,37]. Определение уровня эстрадиола прогестерона. ренина. альдостерона.пролактина ттг катехоламинов в первую и вторую фазы цикла необходимо для подтверждения связи симптомов с менструацией. Проводится УЗИ органов малого таза и молочных желез.

Современные методы лечения ПМС

Лечение ПМС включает фармакологические и нефармакологические методы. К нефармакологическим методам относится соблюдение режима труда и отдыха, исключение психоэмоциональных перегрузок, обязатльная физическая активность умеренной интенсивности, физиотерапевтические процедуры (массаж, электропунктура). Из рациона питания следует исключить рафинированные углеводы, кофеинсодержащие продукты, ограничить употребление соли. Фармакологическая терапия включает гормональную терапию и психотропные препараты. Среди психотропных препаратов наиболее эффективны селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксети, сертралин, прозак) При наличии тревожного компонента необходимо сочетанное назначение транквилизаторов (атаракс). К фармакологическим негормональным препаратам, применяемым при ПМС, относятся препараты кальция, магния, витамины группы В.

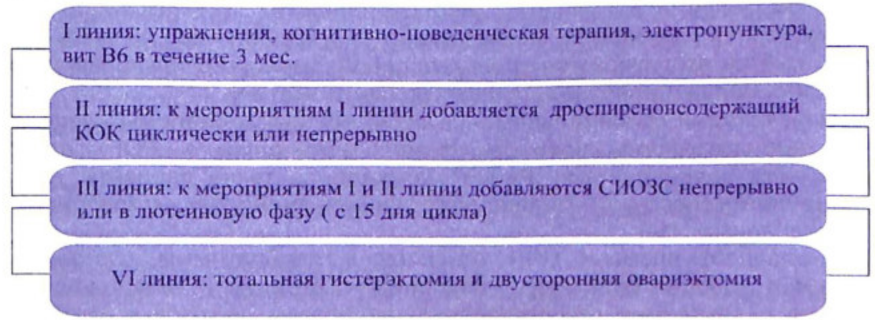


Рис. 6.5.2. Алгоритм ведения пациенток с ПМС (Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В.)

Так как основная причина ПМС связана с овуляцией, это наталкивает на мысль о необходимости подавления овуляции, что имеет место при таких физиологических состояниях как беременность и менопауза. Терапия ПМС Даназолом – **ингибитором гонадотропов** – это первая попытка демонстрации эффективности данной терапии. К сожалению, побочный эффект даназола ограничивает его применение. Также существует исследование, показывающий эффективность **аналогов гонадотропин рилизинг гормонов** в лечении ПМС, т.к. эти препараты вызывают подавление овуляции и вызывает искусственную лекарственную менопаузу, но данный вид терапии усиливает вазомоторные симптомы и деминерализацию костной ткани [3,32,37].

Комбинированные оральные контрацептивы. Выраженной антиальдостероновой активностью обладает новый прогестаген дроспиренон, входящий в состав комбинированного низкодозированного орального контрацептива представляющего комбинацию 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг гестагена дроспиренона [3,32]. Влияние препарата на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему препятствует задержке жидкости в организме женщины и, таким образом, может оказывать лечебный эффект при ПМС. Антиминералкортикоидной активностью дроспиренона объясняется некоторое снижение массы тела у больных, принимавших препарат [40], в отличие от КОК с другими гестагенами, при приеме которых отмечается некоторое увеличение веса [40]. Задержка натрия и воды, и как следствие увеличение массы тела, возникающее при применении КОК, является эстрогензависимым побочным эффектом. Дроспиренон в составе КОК способен эффективно противодействовать возникновению данных проявлений Антиандрогенная активность дроспиренона выражена в 5–10 раз сильнее, чем у прогестерона, но несколько ниже, чем у ципротерона ацетата [33]. Таким образом, применение КОК, содержащего прогестаген дроспиренон, является методом выбора в терапии предменструального синдрома как по показателю эффективности, так и в связи с хорошей переносимостью и минимальным количеством возможных побочных эффектов, большинство из которых самостоятельно купируются через 1–2 цикла приема препарата.

6.6. СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ

Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) – это мультифакторная патология, возникающая у женщин до 40 лет, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне дефицита половых стероидов и имеет многообразную симптоматику.

Термин, который максимально точно отражает суть проблемы – «преждевременная недостаточность яичников» (prematureovarianfailure – POF), предложен французскими специалистами. Ранее обсуждались такие варианты, как «преждевременная менопауза», «гипергонадотропная аменорея», «гипергонадотропный гипогонадизм». [14]

До недавнего времени ПНЯ относили к необратимым состояниям. G. Jones (1969) сделано описание 3 пациенток с вторичной гипергонадотропной аменореей и сохранным фолликулярным аппаратом, у которых крайне редко были спонтанные менструации. В 80-х годах XX века предлагалось разделять «синдром резистентных яичников» (Savage-синдром; эпоним происходит

от фамилии одной из пациенток), при котором происходит спонтанное восстановление овуляции, и «синдром истощенных яичников» – при необратимом прекращении их функции. [47] В современной литературе принято считать их синонимами, определяющими разные фазы развития ПНЯ. При ПНЯ возможно не только спонтанное восстановление овуляции, но и наступление беременности у 5 – 10% женщин, иногда много летспустя после манифестации заболевания. Так, в исследованиях E. Kalu, N. Panay доказано, что у пациенток с ПНЯ в 50% случаев наблюдается транзиторное возобновление овариальной активности, а в 5–10% – может наступить беременность. [46]

ПНЯ – довольно распространенная проблема. В популяции восточноевропейских женщин доля женщин с ПНЯ составляет 1,0% (95% ДИ 0,7 – 1,4), практически такая же – 1, 1 % в общей популяции США. ПНЯ заметно чаще встречается среди афроамериканок – 1,4% (95% ДИ 1,0 – 2,1) и женщин испанской этнической группы – 1,4% (95% ДИ 0, 8 – 2,5). В азиатском этносе преждевременное прекращение функции яичников существенно менее распространено: среди китаянок – 0, 5% (95% ДИ 0, 1 – 1,9) и крайне редко среди японок – 0, 1% (95% ДИ 0, 02 – 1, 1). В возрасте моложе 20 лет распространенность ПНЯ составляет 1:10000 женщин, моложе 30 лет 1:1000, моложе 40 лет 1:100 женщин, преобладают спорадические формы. Семейные формы составляют не более 4 – 20% случаев ПНЯ. [36]

Классификация

Выделяют следующие формы яичниковой недостаточности:

Этиологическая классификация
преждевременной недостаточности яичников

1. Идиопатическая

2. Аутоиммунная, включая аутоиммунный полигландулярный синдром (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy – APECED) вследствие мутации гена AIRE

3. Дефекты Х-хромосомы:

– синдром Шерешевского – Тернера

– синдром ломкой Х-хромосомы (премутация гена FMR1)

4. Моногенные мутации

Синдромы:

– галактоземия; рецессивный тип наследования

– блефарофимоз (blepharophimosis-ptosis-epicanthusinversussyndrome – BPES); доминантный тип наследования, сцепленный с Х-хромосомой

– псевдогипопаратиреоз (PHP, тип 1a); отцовский импринтинг

– лейкодистрофия (EIF2B); аутосомно-рецессивный тип наследования

Изолированные дефекты:

– мутация гена рецептора фолликулостимулирующего гормона – ФСГ (FSHR); рецессивный тип наследования

– мутация гена рецептора лютеинизирующего гормона – ЛГ (LHR); рецессивный тип наследования

– мутация гена ингибина А (INHA)

– мутация гена актора транскрипции forkhead (F0XL2), ассоциированная с блефарофимозом (blepharophimosis-ptosis-epicanthusinversussyndrome – BPES); доминантный тип наследования, сцепленный с Х-хромосомой

5. Ятрогенная:

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

– оперативное удаление яичников

– химиотерапия

– лучевая терапия

6. Вирусные инфекции (краснуха, опоясывающий герпес, или herpeszoster, цито-мегаловирусная инфекция)

- **синдром истощения яичников;**
- **синдром резистентных яичников;**
- **дисгенезия гонад.**

Как правило, этиология заболевания остается неизвестной – в структуре заболеваемости доминирует идиопатическая ПНЯ. Спорадическое развитие идиопатической ПНЯ наблюдается в 81 – 87, 3% случаях, семейная агрегация – в 1 2,7 – 1 9%. Генетические факторы предполагаются при агрегации 2 случаев ПНЯ в семье и более. [14, 47]

Наследственные заболевания подразделяют на 3 типа:

Этиологическая классификация
преждевременной недостаточности яичников

1. Идиопатическая

2. Аутоиммунная, включая аутоиммунный полигландулярный синдром (autoimmune polyendocrinopathy – candidiasis – ectodermal dystrophy – APECED) вследствиемутации гена AIRE

3. Дефекты Х–хромосомы:

– синдром Шерешевского-Тернера

– синдром ломкой Х-хромосомы (премутация гена FMR1)

4. Моногенные мутации

Синдромы:

– галактоземия; рецессивный тип наследования

– блефарофимоз (blepharophimosis – ptosis – epicanthusinversussyndrome – BPES); доми–нантный тип наследования, сцепленный с Х-хромосомой

– псевдогипопаратиреоз (PHP, тип 1а); отцовский импринтинг

– лейкодистрофия (EIF2B); аутосомно-рецессивный тип наследования

Изолированные дефекты:

– мутация гена рецептора фолликулостимулирующего гормона – ФСГ (FSHR); рецессивный тип наследования

– мутация гена рецептора лютеинизирующего гормона – ЛГ (LHR); рецессивный тип наследования

– мутация гена ингибина А (INHA)

– мутация гена актора транскрипции forkhead (F0XL2), ассоциированная с блефарофимозом (blepharophimosis – ptosis – epicanthusinversussyndrome – BPES); доминантный тип наследования, сцепленный с Х-хромосомой

5. Ятрогенная:

– оперативное удаление яичников

– химиотерапия

– лучевая терапия

6. Вирусные инфекции (краснуха, опоясывающий герпес, или herpeszoster, цитомегаловирусная инфекция)

– хромосомные заболевания, которые обусловлены отсутствием, избытком или нарушением структуры хромосом, что значительно нарушает функцию многих генов (синдром Шерешевского – Тернера);

– моногенные заболевания, вызванные мутацией единственного гена.

Для этих болезней характерно менделевское наследование – аутосомно-доминантное, аутосомно-рецессивное и Х-сцепленное;

– полигенные заболевания, которые обусловлены взаимодействием нескольких генов и внешних факторов.

При ПНЯ довольно часто представлен нормальный кариотип (46, XX), аномалии кариотипа выявляются только у 2,4 – 13% женщин моложе 30 лет. Наиболее типичны моносомия (X0), делеции и транслокации Х-хромосомы, что позволяет иметь спонтанный пубертат 3–7% больных с синдромом Шерешевского – Тернера. [14, 21]

Патогенез.

В основе данной патологии лежит врожденное или приобретенное снижение количества фолликулов в результате нарушения процесса фолликулогенеза, либо ускорения апоптоза и их атрезии. Эти нарушения могут манифестировать в различные периоды жизни молодой женщины, в итоге, приводя к ограничению овариального резерва или преждевременному полному его истощению.

До настоящего времени патогенез ПНЯ недостаточно изучен.

Клинические проявления

У больных синдромом Тернера ПНЯ проявляется в виде первичной аменореи. Если ПНЯ развилась после лучевой или химиотерапии, заболевание имеет острое начало. У женщин с премутацией гена FMR1, аутоиммунным оофоритом или идиопатической ПНЯ анамнез менструального цикла (МЦ) не имеет каких-либо особенностей. Однако у многих пациенток заболеванию может предшествовать олигоменорея или дисфункциональные маточные кровотечения. В большинстве своем идиопатические случаи ПНЯ развиваются после менархе и установления регулярных менструаций. У некоторых пациенток может наступить менархе, но в дальнейшем, когда уже диагностирована ПНЯ, ретроспективно выявляется, что имела место поли- или олигоменорея. Часто в таких случаях девочкам безосновательно назначают оральные контрацептивы (ОК) для «регуляции цикла» (не определив предварительно механизм, лежащий в основе неправильного МЦ). У некоторых женщин с ПНЯ менструации не возобновляются после родов или после прекращения приема ОК. В целом примерно у 10% больных ПНЯ обнаруживают первичную аменорею. [36].

У многих (но не у всех) женщин с ПНЯ развиваются симптомы эстрогенной недостаточности (приливы, вагинальная сухость, нарушения сна). Отсутствие проявлений эстрогенной недостаточности может свидетельствовать о продолжающемся интермиттирующем функционировании яичников, которое, как известно, может наблюдаться у многих женщин с ПНЯ. Ряд лиц испытывает приливы даже при наличии регулярных менструаций.

Следует отметить, что пациентки с ПНЯ менее удовлетворены своей половой жизнью в отличие от здоровых женщин, хотя у большинства из них показатели сексуальной функции в пределах нормы. Контролируемое перекрестное исследование, выполненное S.N. Kalantaridouetal. (2008), в котором сравнивали сексуальную функцию пациенток с ПНЯ, получающих гормональную терапию (ГТ), с контрольной группой здоровых лиц, свидетельствует, что первые имеют более низкую сексуальную самооценку. У женщин с ПНЯ наблюдалась еженедельная корреляция их сексуальной активности с уровнем тестостерона в крови, тогда как в контрольной группе такой корреляции выявлено не было. [46, 47]

Диагностика

Диагностические критерии ПНЯ:

- возраст < 40 лет;
- неправильный МЦ длительностью 4 мес и больше (олиго-, полименорея, менометроррагия, дисфункциональные маточные кровотечения);
- уровень ФСГ соответствует менопаузальным показателям по результатам двух тестов, проведенных с интервалом в 1 мес и более.

После установления диагноза необходимо выявить причины заболевания с помощью проведения таких тестов:

- определение кариотипа;
- выявление премутации FMR1 гена;
- выявление аутоантител к ткани надпочечников;
- выявление антител к тиреоиднойпероксидазе;
- определение уровня тиреостимулирующего гормона;
- УЗИ органов малого таза;
- определение минеральной плотности кости (МПК).

Кариотип пациентки определяют в обязательном порядке. Так, половина случаев первичной аменореи, связанной с ПНЯ, обусловлена изменениями кариотипа. Также женщине следует предложить генетическое тестирование на выявление синдрома ломкой Х-хромосомы.

У лиц с ПНЯ повышен риск развития гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности. Поэтому им показано определение уровня тиреостимулирующего гормона, антител к тиреоиднойпероксидазе и к ткани надпочечников. Определение уровня яичниковых антител не рекомендуется в силу низкой специфичности этого теста. Женщинам, у которых выявлены надпочечниковые антитела, следует ежегодно проводить тесты на наличие надпочечниковой недостаточности. При выявлении тиреоидных антител необходимо ежегодно исследовать функцию щитовидной железы.

Гипогонадизм является общепризнанным фактором риска остеопороза. Поэтому в ходе диагностики ПНЯ женщинам следует выполнить основные исследования на определение МПК. Также показано проведение УЗИ для выявления возможных причин, которые могут привести к увеличению яичников и/или повышают риск их перекрута. Такой причиной является дефицит 17, 20-десмолазы или аутоиммунный оофорит.

Лечение

Лечение больных ПНЯ должно быть направлено на коррекцию эндокринного, генетического, эмоционального и репродуктивного статусов (Таблица 6.7.1).

ПНЯ связана с рядом эндокринных нарушений, которые можно скорректировать с помощью ГТ. Так, при применении трансдермального эстрадиола восстанавливается нормальный уровень этого гормона в организме женщины, уменьшаются вазомоторные симптомы, сохраняется эпителий влагалища и поддерживается приемлемый уровень МПК. Сегодня не существует основанных на доказательной базе руководств, регламентирующих режимы ГТ для женщин с ПНЯ. Рекомендуется назначать гормональный пластырь, содержащий 100 мкг эстрадиола (применять постоянно), и перорально 10 мг медроксипрогестерона ацетата в сутки в течение 12 сут ежемесячно. Трансдермальное применение эстрадиола позволяет избежать прямого попадания гормона в печень, а доза в 100 мкг под-

держивает концентрацию сывороточного эстрадиола на уровне, который характерен для женщин с нормальным МЦ, – 100 пг/мл. Медроксипрогестерона ацетат применяется в качестве препарата первой линии терапии. Этот прогестин обладает доказанной эффективностью в предупреждении гиперплазии эндометрия у женщин, получающих полную заместительную терапию эстрогеном, которая показана молодым пациенткам с ПНЯ. Другие прогестины не обладают данным эффектом, но в сочетании с низкими дозами эстрогена рекомендованы для лечения лиц менопаузального возраста. Такой режим лечения стабилизирует у них МЦ. [16, 18]

Таблица 6.6.1

Основные направления в лечении женщин с ПНЯ

Терапия эндокринных нарушений	Генетическая помощь	Эмоциональное здоровье	Планирование семьи
Полная заместительная ГТ Приём кальция Прием витамина D Физические упражнения, направленные на снижение избыточного веса	Генетическое обследование Медицинское генетическое консультирование	Тактическое, внимательное отношение к пациентке Направление в службу поддержки Альтернативная помощь (психотерапевт, церковные служащие, ведение дневника, медитация)	Усыновление ребенка Опекунство, волонтерство Вспомогательные репродуктивные технологии (донация яйцеклеток, эмбрионов)

Применение ОК в качестве ГТ при ПНЯ не рекомендуется, поскольку приводит к избыточному поступлению в организм стероидных гормонов, т.е. больше, чем того требуется для заместительной терапии. Кроме того, оральные эстрогены повышают риск тромбоэмболии. Использование режимов непрерывной комбинированной ГТ с целью вызвать аменорею у пациенток с ПНЯ не рекомендуется, поскольку результатом этого может быть непланируемая беременность. Важно помнить, что ГТ у больных ПНЯ не обладает контрацептивным эффектом. Существует ряд предположений, что даже высокие дозы гормонов, содержащиеся в стероидных контрацептивах, могут недостаточно эффективно предупреждать беременность у пациенток с ПНЯ. Риск наступления спонтанной беременности у таких женщин составляет 5–10%, и им следует вести календарь менструальных кровотечений и проходить тест на беременность при пропуске одной менструации. При положительном результате теста на беременность рекомендуется прекратить проведение ГТ. Женщинам с ПНЯ, которые не планируют беременность, необходимо рассмотреть возможность применения негормональной контрацепции, например барьерных методов или внутриматочных средств. [14].

Из-за повышенного риска развития остеопороза у больных ПНЯ очень важно оптимизировать факторы, поддерживающие МПК, такие как адекватный прием кальция с пищей и витамина D, а также выполнение упражнений, направленных на уменьшение избыточного веса. Примерно у половины пациенток с ПНЯ имеет место недостаточный суточный прием кальция (< 1200 мг элементарного кальция в день) и уровень витамина D в крови < 30 нг/мл. Поэтому таким женщинам показано дополнительное потребление кальция и витамина D. Обычно рекомендуется назначать 1500 мг/сут кальция карбоната (соответствует

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

600 мг элементарного кальция, что составляет половину суточной потребности организма) и 1000 МЕ/сутхолекальциферола. Женщинам, которые не получают оставшиеся 600 мг элементарного кальция из продуктов суточного рациона питания, следует назначить полную заместительную терапию микроэлемента в дозе 1200 мг элементарного кальция в день. [18].

При возможной беременности больным ПНЯ не показаны бисфосфонаты по причине их длительного периода полувыведения из костной ткани и неизученного влияния на плод.

Влияние ПНЯ на эмоциональную сферу

Установление диагноза «первичная недостаточность яичников» существенно влияет на эмоциональную сферу женщины. Осознание того, что она бесплодна, может влиять на самооценку, сексуальность, восприятие своего тела, взаимоотношение с окружающими. В большинстве случаев проблема бесплодия становится очевидной после большого числа неуспешных попыток забеременеть, и такая пара, как правило, приходит к выводу о своем бесплодии самостоятельно. Кроме того, бесплодие по причине ПНЯ в большинстве случаев диагностируется неожиданно и внезапно, в ходе рассмотрения других симптомов, например нерегулярного МЦ. По результатам исследования A.A. Groff, S.N. Covington, L.R. Halversonetal. (2005), 84% женщин с диагнозом ПНЯ предъявляли умеренные и выраженные жалобы на эмоциональный и психологический дискомфорт, возникший после установления диагноза. Так, 81% пациенток отметили, что после постановки этого диагноза они стали более раздражительными, 76% – начали испытывать депрессию, у 74% – произошло общее ухудшение самочувствия, 68% – стали ощущать себя постаревшими и у 63% женщин изменилось самовосприятие и самооценка. Кроме того, 70% пациенток были раздосадованы тем, каким образом им пришлось узнать о своем диагнозе. Уровень недовольства больных коррелировал со степенью их эмоционального дистресса. Большинство женщин предпочло, чтобы их лечащий врач уделял больше внимания их состоянию и предоставил больше информации относительно заболевания. [47].

В этом же исследовании было выявлено, что для большинства больных основным источником социальной поддержки были их матери и мужья, треть пациенток попытались найти помощь у психотерапевтов.

Исходя из вышеуказанного влияния установления диагноза ПНЯ на эмоциональную сферу женщины, рекомендуется врачам более внимательно относиться к таким пациенткам, уделять им больше времени, предоставлять всю необходимую информацию относительно заболевания. При необходимости лечащий врач может рекомендовать другие способы психологической поддержки, например направить на консультацию к психотерапевту. Доказано, что раннее проведение мероприятий по психологической поддержке пациенток с ПНЯ чрезвычайно им необходимо.

После проведения эндокринной терапии, генетического консультирования и оказания психологической помощи следует перейти к этапу планирования семьи в более комплексном и всестороннем варианте. Несмотря на то что многие женщины с ПНЯ хотят забеременеть, важно помнить, что не всем из них это удастся. Пациенткам, решившим родить, мы рекомендуем подождать три года, чтобы у них был хотя и небольшой, но реальный шанс забеременеть

самостоятельно. Кроме того, это дает женщине и ее партнеру время психологически адаптироваться к диагнозу, успокоиться эмоционально и принять взвешенное решение относительно всех альтернативных способов планирования семьи. В некоторых случаях такая тактика дает возможность полностью подготовить супружескую пару к будущим событиям.

С того времени, как функционирование яичников у пациенток с ПНЯ становится непредсказуемым, тем из них, кто планирует родить, рекомендовано два-три раза в неделю делать попытки забеременеть с таким расчетом, чтобы в период овуляции в полости матки находилась сперма. У пациенток, следующих данным рекомендациям, беременность наступает в 5–10% случаев. Вспомогательные репродуктивные технологии (донация яйцеклеток, эмбрионов) являются альтернативой лишь для немногих женщин. В ряде случаев альтернативой может стать опекунство или усыновление ребенка.

К сожалению, на сегодняшний день не разработана терапия, улучшающая функцию яичников и восстанавливающая фертильность, эффективность которой была бы подтверждена контролируемыми исследованиями, и она была бы безопасной и эффективной.

6.7. МЕНОПАУЗА И МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

Климактерический период (климакс, климактерий) – это физиологический переходный период в жизни женщины, или своеобразная ступень жизни, занимающая период времени между репродуктивной фазой и старостью. В этот период на фоне возрастных изменений всего организма все же инволюционные процессы доминируют в репродуктивной системе и характеризуются постепенным снижением и «выключением» функции яичников. Репродуктивное старение является длительным процессом, который начинается со снижения и прекращения фертильности, а затем и гормональной функции яичников.

В этом периоде выделяют:

Пременопаузу – от 40 лет до менопаузы

Перименопаузу – 1,5 года до и 1,5 после менопаузы

Менопаузу – последняя менструация (50±1) год. Возраст менопаузы устанавливается ретроспективно после года отсутствия менструаций постменопаузу раннюю – первые 5 лет, далее – позднюю

Преждевременную менопаузу – 40–46 лет

Раннюю менопаузу – до 40 лет

Хирургическую менопаузу – прекращение менструаций в результате хирургического вмешательства (гистерэктомия с придатками, гистерэктомия без придактов, овариоэктомия без матки)

В последние годы были попытки выделить от 3 до 5 стадий в фазе менопаузального перехода и 2 стадии в постменопаузе. При выделении этих стадий ориентировались на уровни E_2, прогестерона, ФСГ, соотношение ФСГ/ЛГ, наличие овуляции, характерменструальных циклов (табл. 1.). Точкой отсчета периодов является последняя менструация. Ей предшествуют 5 стадий (от –5 до –1), и за ней следуют 2 стадии (+1 и +2). Стадии от –5 до –3 образуют период репродукции; от –2 до –1 – период менопаузального перехода; +1 и +2 – период постменопаузы. Однако эта классификация имеет слабые стороны, так как уровни ФСГ, E_2 и про-

гестерона могут довольно широко варьировать у разных и даже у одной и той же женщины. Эти стадии пытались выделить лишь у европеоидных женщин. [21]

Таблица 6.7.1

Стадии и номенклатура репродуктивного и пострепродуктивного периодов жизни женщины*

Стадии	−5	−4	−3	−2	−1	+1		+2
Терминология	Репродуктивный период			Менопаузальный переход		Постменопауза		
Фазы	Ранняя	Зрелая	Поздняя	Ранняя	Поздняя	Ранняя		Поздняя
				перименопауза				
Продолжительность	Вариабельная			Вариабельная		1 год	4 года	До конца жизни
Менструальный цикл				Отклонения >7дн.	>2 пропущенных циклов и эпизоды аменореи (> 60 дн.)	Аменорея 12 мес.	Нет	
Гормоны	ФСГ норм.		ФСГ↑	ФСГ↑		ФСГ↑		

** Разработаны в июле 2001 г. на международном семинаре «Репродуктивное старение женщины» при участии ведущих экспертов в области репродукции. Спонсоры семинара: Американское Общество по Репродуктивной Медицине (ASRM), Национальный Институт Старения (N1A), Национальный Институт здоровья ребенка и развития человека (NICHD), Североамериканское Общество по Менопаузе (NAMS). Полный текст документа можно найти на сайте Международного Общества по Менопаузе: www.im-society.org/images/straw*

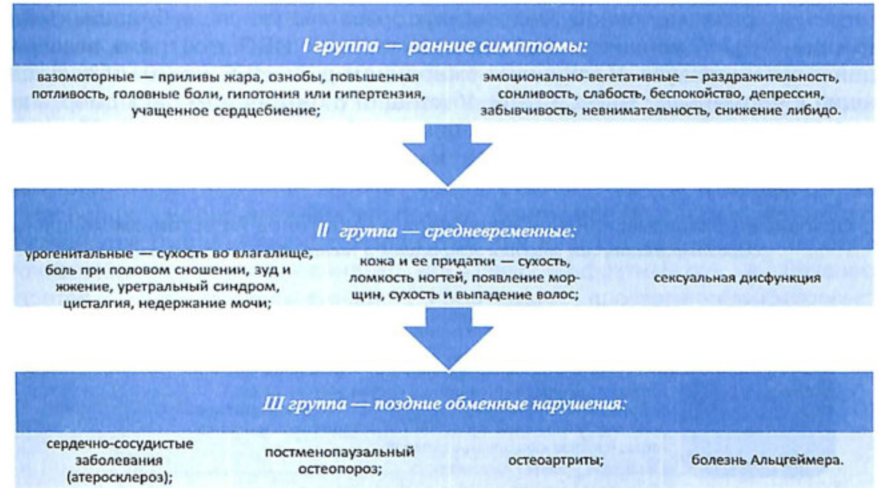
Следовательно, эти данные нельзя экстраполировать на другие этнические группы. Кроме того, эндокринный статус и менструальный цикл находятся под влиянием внутренних и внешних факторов (индекс массы тела, стиль жизни, вредные привычки и др.). К сожалению, в настоящее время нет «золотого стандарта» для оценки времени начала менопаузального перехода. Необходим поиск новых надежных (специфических и высокочувствительных) маркеров для оценки состояния яичников независимо от возраста. Кроме того, это касается женщин после гистерэктомии с сохраненными яичниками, с постоянно нерегулярными циклами, с миомой матки, синдромом поликистозных яичников, высоким (более 30 кг/м^2) и низким (менее 18 кг/м^2) индексом массы тела и пр.

Первым симптомом климактерического периода является нарушение менструального цикла по типу олигоменореи (оскуднение кровопотери и удлинение межменструального промежутка), которое начинается примерно за 2–4 года до менопаузы. Возраст менопаузы определяется расовыми, наследственными особенностями и состоянием здоровья. У курящих и нерожавших женщин менопауза наступает несколько ранее.

Нейровегетативные и психоэмоциональные нарушения отмечают у 50–60 % женщин в возрасте 45–50 лет. Частые приливы (более 20 в день) отмечают 33% женщин, 51% отмечают более 10 приливов в день, 16%- менее 10. По частоте приливов выделяют тяжелую, средней тяжести и легкую форму КС. Тяжесть об-

условлена также преморбидным фоном. У женщин с серьезными психосоматическими заболеваниями КС протекает тяжелее. [18]

Классификация климактерических расстройств



В патогенезе приливов определенную роль играет пароксизмальное расширение сосудов кожи вследствие повышения тонуса дофаминэргических структур гипоталамуса. Кроме того, каждый прилив сопровождается ишемией различных областей гипокампа, что впоследствии может быть причиной болезни Альцгеймера.

Психоэмоциональные симптомы также связаны со снижениемуровня эстрогенов, который обусловливает нарушения синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров в гипоталамусе и лимбической системе.

Изменения в урогенитальной системе появляются позже и манифестируют в возрасте 55–60 лет. Атрофические изменения вследствие дефицита эстрогенов происходят в нижней трети мочеполового тракта, мышечном слое и слизистой влагалища, мыщцах тазового дна. Во всех этих структурах с возрастом уменьшается число рецепторов эстрадиола. Симптомами атрофических изменений являются сухость и зуд в области вульвы и влагалища, дизурические явления, вплоть до неудержания мочи при физических нагрузках.

Картина атрофических изменений состоит изистончение слизистой, сглаживания складчатости, образование трещин, легкая ранимость и появление сукровичных выделений при малейших травмах (половой акт, дефекация). При исследовании обнаруживают исчезновение лактобацилл, увеличение pH до 6.8 (до менопаузы–5.6), уменьшение содержания гликогена в клетках эпителия влагалища.

Атрофические изменения кожи. Снижение уровня эстрогенов изменяет соотношение коллагена и эластина, что приводит к истончению кожи, появлению морщин. Концентрация коллагена-основного компонента соединительной ткани-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

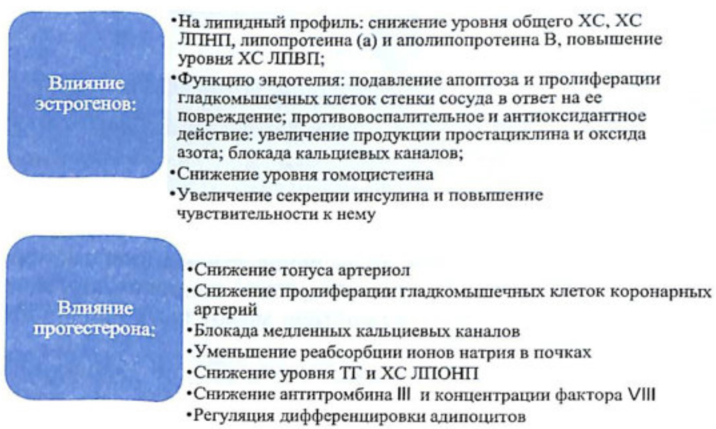
уменьшается, способность кожи удерживать влагу и эластичность снижается, истончение эпидермиса приводит к образованию пигментных пятен.

Эндокринно – обменные нарушения в перименопаузе

Сердечно – сосудистые заболевания лидируют в женской смертности (24%). Это опаснее рака молочной железы, который считался «убийцей» женщины номер один(3%). У женщин в постменопаузе риск ИБС в 4 раза выше, чем у женщин в пременопаузе. У женщин с ожирением риск ИБС на 30–65% выше, чем у женщин с нормальной массой тела. У женщин с ожирением риск смерти в 5 раз выше. Артериальная гипертония у женщин до 50 лет – 40%, старше 50 лет – 50%. Сахарный диабет встречается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин в возрасте старше 45 лет. [21]

Основные механизмы влияния эстрогенов и гестагенов на организм женщины

Основные механизмы влияния эстрогенов и гестагенов на организм женщины



В результате вышеописанных изменений, связанных с дефицитом не только эстрогенов, но и прогестерона, периоде перименопаузы и ранней постменопаузы увеличивается содержание жировой ткани на 20% и снижается содержание мышечной массы. Кроме того, происходит перераспределение жировой ткани по так называемому висцеральному, андроидному типу. Содержание висцеральной жировой ткани увеличивается на 49%, подкожной – на 22%. Эти изменения – результат относительной гиперандрогении на фоне резкого снижения продукции эстрогенов. В перименопаузе сама жировая ткань (висцеральная) является источником андрогенов. Ожирение сопровождается развитием инсулинорезистентности, вызывающей как компенсаторный процесс гиперинсулинемию. Вследствии этого уменьшается образование ГСПГ печенью и, следовательно, увеличивается образование свободного биологически активного Т. Ожирение в перименопаузеспрособствует не только гиперандрогении, но и нарушению углеводного обмена по диабетогенному типу: повышению нсулинорезистентности, гиперинсулинемии и снижению толерантности к глюкозе, т.е. к высокому риску развития инсулинонезависимого

диабета. При ИМТ более 30 риск развития ИНСД увеличивается в 40 раз, при ИМТ более 35- в 80 раз.

КС может маскировать нарушение функции щитовидной железы и усугубить эти нарушения. Симптомы гипотиреоза нивелируются бурными сосудистыми и психоэмоциональными нарушениями, присущими КС. Гипертиреоз характеризуется потливостью, чувством жара, эмоциональными реакциями. Это типичные синдромы КС. При нарушениях функций щитовидной железы более выражены дислипидемия, остеопороз, депрессии. Менопауза наступает раньше на 3–5 лет, и КС протекает тяжелее – с более выраженными вазомоторными и психоэмоциональными симптомами. Любые кстрагенитальные заболевания могут осложнить течение климактерия. Практикующие врачи часто боятся назначать таким пациентам ЗГТ. Наоборот, своевременная коррекция симптомов КС будет способствовать эффективности традиционной терапии того или иного соматического заболевания. Многочисленными исследованиями доказаны эффективность и безопасность препаратов с метаболически инертным прогестагеном(дидрогестерон, дроспиренон) у пациенток с сахарным диабетом, АГ и т.д.

Лечение КС. Заместительная гормонотерапия



Результаты исследований PEPI, HERS, WHI, MWS и др., опубликованные в 1999–2002 гг., побудили экспертов Международной ассоциации по менопаузе пересмотреть и уточнить показания и принципы гормональной терапии климактерических нарушений (минимально эффективные дозы, индивидуализация вида и длительности терапии и, самое главное, ежегодная оценка пользы/риска). Считаем целесообразным представить основные позиции экспертов Международной ассоциации по менопаузе (Мадрид, 2008).

Гормональная терапия (ГТ) должна быть частью общей стратегии, включающей в себя рекомендации, касающиеся здорового образа жизни.ГТ должна подбираться индивидуально, в зависимости от имеющихся симптомов и необходимости профилактики определенных заболеваний, с учетом анамнеза, результатов обследования. Предпочтений и ожидания самой женщины.

Правильно назначенная ЗГТ безопасна для здоровых женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе и обладает значительным профилактическим эффектом в отношении сердечно – сосудистых заболеваний и переломов, что снижает смертность. ЗГТ назначается по четким показаниям, прежде всего для купирования менопаузальных симптомов. Для этих целей в настоящее время не существует никакой эффективной альтернативы.

Потребность в продолжении лечения и наличие показаний для ЗГТ должны пересматриваться регулярно, особенно при длительном ее использовании.

Женщины, принимающие ЗГТ, должны быть предупреждены, что риск развития рака молочной железы не увеличивается в течение 7 лет приема ЗГТ.

При отсутствии климактерических симптомов ЗГТ не назначается только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или ухудшении памяти и деменции.

Время начала приема ЗГТ оказывает серьезное влияние на отдаленные последствия относительно здоровья.

Раннее начало ЗГТ(перименопауза) может снизить риск ССЗ, общую смертность на 30%.

Женщинам после 60 лет с естественной менопаузой, ранее не использовавших ЗГТ, не следует начинать эту терапию без абсолютных показаний

Очень важно грамотное консультирование по поводу ЗГТ. Риски напрямую связаны:

С личным и семейным анамнезом, имеющимися заболеваниями
Возрастом женщины, длительностью постменопаузы
Предшествующим использованием гормональных препаратов
Типом ЗГТ, дозой гормонов

Польза/риск ЗГТ постепенно изменяются с возрастом женщины, что больше связано с физиологией старения, а не с приемом ЗГТ.

Нет четких данных, что длительное использование ЗГТ улучшает или ухудшает показатель польза/риск.

На последнем Международном конгрессе по менопаузе (июнь 2011г., Рим) были представлены интересные данные 7-летнего исследования (EURASHRT), в котором приняли участие более 30тыс. женщин, принимавших ЗГТ с различными прогестагенами. Средний возраст участниц был 53 года, из них 33% получали Анжелик*. За 24 месяца наблюдения пациенткам, получавшим Анжелик*, достоверно реже требовалась гипотензивная терапия. Несомненно, это связано с антиминералокортикоидным действием дроспиренона. Также отмечено достоверно значимое снижение массы тела. Прогестерон – мощный антагонист минералокортикоидных рецепторов жировой ткани. Прогестерон препятствует переходу к андроидному типу ожирения и накоплению висцерального жира. В постменопаузе продукция прогестерона резко снижается, что способствует активации МК. Активация МК ведет к увеличению количества висцерального жира даже при нормальной массе тела. [18]

Показания для ЗГТ	Противопоказания для ЗГТ
Вегетативно – сосудистые, эмоционально – психические симптомы, урогенитальная атрофия в пре-и постменопаузе	Влагалищное кровотечение неясного генеза
Профилактика и лечение остеопороза в ранней, естественной, хирургической менопаузе и при вторичной аминорее. ЗГТ – самый эффективный и экономически оправданный метод для снижения частоты переломов позвоночника и шейки бедра.	Заболевания печени
	Тромбофлебит Коагулопатии
	Рак молочной железы и рак эндометрия в анамнезе



Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Патогенетическое лечение диабетической полинейропатии

ТИОГАММА ГОТОВЫЙ РАСТВОР ДЛЯ ИНФУЗИЙ

уникальная форма готового раствора меглюминовой соли тиоктовой кислоты для внутривенных инфузий 12мг/мл

50 мл



6 достоинств в 1 флаконе:

! Инфузии проводятся непосредственно из флакона, что сокращает время введения, так как не требует разведения.

! Прилагаемый защитный пакет предотвращает распад тиоктовой кислоты на свету.

! Небольшой объем раствора - 50 мл предотвращает избыточную водную нагрузку у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.

! Каждый флакон содержит доказанную клиническими исследованиями оптимальную дозу тиоктовой кислоты - 600мг. 1)

! Внутривенное введение тиоктовой кислоты обеспечивает быстрое наступление клинического эффекта. 2)

! Меглюминовая соль, используемая в растворе, отличается наилучшей переносимостью по сравнению с другими солями тиоктовой кислоты. 3)

1) Ziegler D. et al. // Diabetologia. - 1995, Rozak C. et al. 1994.
2) Ziegler D. et al. // Diabetologia. - 1995, Nicolucci A. et al., 1996.
3) Dr. K. Lehmnn, 2000, Корпачев В. В., Борщевская М.И. // Фармакология. - 2005. №6.

WORWAG PHARMA

При решении о назначении ЗГТ учитывают:

Тяжесть КС и урогенитальной атрофии

Наличие факторов риска (индивидуальный семейный анамнез по тромбозам и РМЖ)

Сопутствующие соматические заболевания. Напомним, что КС на фоне сопутствующих экстрагенитальных заболеваний относится к осложненным формам КС и требует ЗГТ. Иначе ухудшается тяжесть течения основного заболевания не эффективна традиционная терапия

Показатели МПК

Обследование перед ЗГТ

Анамнез, осмотр с определением ИМТ, Т/Б, АД и тд. Опрос пациентки должен помочь выяснить наличие показаний и противопоказаний для ЗГТ, включая симптомы КС, нарушение менструальной функции, личный и семейный риск переломов вследствие остеопороза, венозной тромбоэмболии, рака молочных желез и сердечно – сосудистых заболеваний. Гинекологический осмотр, мазок на онкоцитологию

УЗИ, маммография. Лабораторные методы для подтверждения эстрогендефицита и исключения противопоказаний к гормональной терапии. Измерение АД (более 140/90 мм рт.с. – необходимо повторное измерение с целью констатации его стабильного повышения). Гемостазиограмма.

Пациентки должны проходить обследование ежегодно.

Пути введения препаратов для ЗГТ

Неоральный путь введения может иметь как преимущества, так и недостатки по сравнению с оральным введением.

Трансдермальный путь введения ассоциируется с более низким числом венозных тромбоэмболий, чем оральный (не доказано рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями).

Местное введение эстрогенов предпочтительно лишь при изолированных урогенитальных расстройствах.

Альтернативные методы лечения КС. Фитоэстрогены

Несмотря на то, что ЗГТ является признанным методом лечения КС, до 30% женщин отказываются от приема гормональных препаратов. Опрос большого контингента женщин перименопаузального возраста показал, что 20–30% не принимают рекомендованную ЗГТ, а через год пользоваться ЗГТ продолжают пользоваться лишь 30–35% женщин. [21] Причиной этого являются противопоказания к гормональной терапии и в немалой степени онкологическая настороженность, которую с трудом могут поколебать публикуемые результаты ногочисленных крупных многоцентровых исследований. В связи с этим уже давно уделяется большое внимание разработке альтернативных методов лечения КС. Внимание клиницистов, фармакологов и химиков привлекают вещества растительного происхождения, обладающие сходным с ЗГТ действием в аспекте купирования симптомов КС, но не вызывающие увеличения пролиферативной активности миометрия, эндометрия, молочных желез и не повышающие тромбогенный потенциал крови. Фитоэстрогены обладают способностью связывать рецепторы эстрадиола в тканях организма. Эта способность фитоэстрогенов в 100–1000 раз меньше, чем у эстрадиола. Фитоэстрогены содержатся во многих растениях и более всего в сое, красном клевере, капусте и тд. Установлено, что фитоэстрогены способны как стимулировать, так и блокировать эстрогеновые рецепторы, что позволяет их

рассматривать как селективные модуляторы рецепторов эстрогенов, т.е. обладающие эстрогенным и антиэстрогенным действием (Сметник, В.П.). Весомым аргументом в пользу фитоэстрогенов являются известные данные об относительной редкости КС у жительниц стран Азии, а также установленный факт большей редкости РМЖ у жительниц Азии, где соя является одним из основных продуктов в пищевом рационе.

Многочисленные многоцентровые исследования применения препаратов фитоэстрогенов для лечения КС показали, что фитоэстрогены не являются конкурентами ЗГТ в лечении КС. Убедительных данных о том, что применение фитоэстрогенов в купировании климактерических синдромов также эффективно, как ЗГТ, до настоящего времени нет. Препараты фитоэстрогенов можно использовать при легком течении КС. Весьма положительным фактом терапии фитоэстрогенами является отсутствие пролиферативного влияния на эндометрий и молочные железы. До настоящего времени широкого применения фитоэстрогенов в нашей стране не нашли. Из применяемых препаратов упомянем *Климадинон, Климактоплан, Ременс.* Отметим все же, что пациенткам, перенесшим операции или другие виды лечения онкологических заболеваний, прежде всего по поводу РМЖ, от назначения названных препаратов следует воздержаться, особенно при наследственной отягощенности.

Традиционная заместительная гормональная терапия

- Эстроген- заместительная терапия
- Комбинации эстрогенов с прогестагенами
- Селективные эстроген – рецепторные модуляторы *(Ралоксифен)*
- *Тиболон (Ливиал)* – тканеселективный регулятор эстрогенной активности, с 2008г. – FDA по рекомендации «Другие эстрогены»

Основным принципом ЗГТ на сегодня является выбор наиболее безопасных препаратов, которые можно применять у женщин с различными экстрагенитальными заболеваниями и при необходимости использовать для проведения длительной ЗГТ с целью профилактики остеопороза, особенно у женщин из группы риска. Эволюция препаратов ЗГТ в основном шла по пути совершенствования прогестагенного компонента, лишенного андрогенных и метаболических эффектов, которые нивелируют протективное действие эстрогенного компонента. В этом аспекте международные эксперты по менопаузе отметили, что в представлениях исследованиях, в частности WHI (USA), использовались препараты конъюгированных эстрогенов, полученных из мочи жеребых кобыл (множество других составных компонентов), а в качестве прогестана – медрогиксопрогестерона ацетат. Данный прогестаген, как известно, оказывает отрицательное действие на метаболический гомеостаз. В нашей стране использовали препараты, содержащие эстрогены натурального происхождения, в частности 17β – эстрадиол или эстрадиолавалерат. Очень важным в выборе препаратов ЗГТ является его прогестагенный компонент. На сегодня наиболее приближенным к натуральному прогестерону является дидрогестерон, диеногест(соответственно, в составе препаратов *Фемостон, Анжелик и Климодиен*). Эти прогестагены не обладают андрогенными эффектами, метаболически инертны и поэтому не снижают системное протективное действие эстрогенов. Кроме того, являясь производным спиронолактона, дроспиренон (прогестаген в *Анжелик*) обладает не только антиандрогенным, но и антиминералокортикоидным действием, что важно при наличии часто сопутствующей артериальной гипертонии.

Создание препаратов для ЗГТ последнего поколения также шло по пути снижения дозы эстрогенного компонента при циклическом режиме приема (Фемостон 1/10) и минимализации дозы обоих компонентов в препаратах для непрерывного применения (Фемостон 1/5, Анжелик). Это соответствует современным положениям по назначению ЗГТ: «так много, как необходимо, так мало, как только возможно». Эти низкодозированные препараты можно назначать в постменопаузе женщинам с различной экстрагенитальной патологией, а также на длительное время для профилактики остеопороза. [27]

Современные принципы ЗГТ

Определение четких показаний
Учет противопоказаний, индивидуальная оценка пользы/риска
Минимальные эффективные дозы, снижение дозы в постменопаузе
Тщательное наблюдение

Доказано, что ЗГТ в стандартных дозах (2 мг/сут эстрогена) снижает риск переломов; низкодозированная терапия – 1 мг/сут – обладает такой же эффективностью и может применяться длительное время при наличии метаболически инертного прогестана, в частности дидрогестерона (Фемостон 1/5) или дроспиренона (Анжелик). ЗГТ может быть первой фазой длительной программы лечения, точнее, профилактики остеопороза (в последующем – биофосфонаты, СЭРМ и др.).

У женщин из группы риска по остеопорозу без симптомов КС ЗГТ целесообразно назначать после подтверждения снижения МПК по результатам остеоденситометрии. Женщины этой группы должны получать ЗГТ, как минимум, до среднего возраста наступления менопаузы (51 год); далее вопрос о подтверждении приема ЗГТ решается индивидуально, с учетом приверженности пациентки к гормональной терапии.

При терапии только урогенитальных нарушений препаратами выбора являются местные средства, не обладающие системным эстрогенным действием (Овестин в виде крема, свечей). Следует отметить, что чем раньше начата терапия, тем она эффективнее. При длительном эстроген дефиците в рецепторах эстрогенов слизистых влагалища и мочевого пузыря происходят инволютивные процессы, что приводит к неэффективности лечения.

Выбор схемы терапии

При выборе препарата следует учитывать свойства гестагенного компонента. Предпочтительно использовать гестагены, обеспечивающие надежную защиту эндометрия и при этом не оказывающие отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен – метаболически нейтральные. Кроме того, как уже отмечалось, желательно назначать препараты с низким содержанием эстрогенного компонента. Наиболее широко используемые препараты для ЗГТ представлены в табл. 6.7.2. [18]

При наличии матки в перименопаузе комбинированная терапия циклическими препаратами циклическими препаратами (эстроген+гестаген), имитирующими нормальный менструальный цикл. Выбор препарата по содержанию эстрогена зависит от степени тяжести КС. Предпочтительнее назначать препараты с низким содержанием эстрогенов, особенно женщинам с различной эктрагенитальной патологией.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 6.7.2

Препараты для ЗГТ

Препарат	Эстроген	Прогестаген	Фазность
Препараты, используемые в перименопаузе (циклический режим)			
Климонорм (Bayer)	Эстрадиолавалерат 2 мг	Левоноргестрел 0, 15 мг	двухфазный
Климен (Bayer)	Эстрадиолавалерат 2 мг	Ципротерона ацетат 1 мг	двухфазный
Цикло-Прогинова(Bayer)	Эстрадиолавалерат 1–2 мг	Норгестрел 0, 5 мг	двухфазный
Трисиквест (Novo Nordisk)	17(3-эстрадиол 1–2мг	Норэтистерона ацетат 1 мг	Трехфазный
Фемостон 2/10 (Ab-bot)	17β-эстрадиол 2 мг	Дидрогестерон 10 мг	двухфазный
Фемостон 2/10 (Ab-bot)	17 β -эстрадиол 1 мг	Дидрогестерон 10 мг	двухфазный
Дивина (Orion)	Эстрадиола валерат 1–2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 10 мг	Двухфазный
Дивисек (Orion)	Эстрадиола валерат 1–2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 10 мг	Двухфазный
Препараты, используемые в постменопаузе (непрерывный режим			
Клиогест(Novo Nor-disk)	17 β -эстрадиол 2 мг	Норэтистерона ацетат 1 мг	монофазный
Климодиен (Bayer)	Эстрадиолавалерат 2 мг	Диеногест 2 мг	монофазный
Фемостон (Abbot)	17 β –эстрадиол 1 мг	Дидрогестерон 5 мг	монофазный
Анжелик (Bayer)	17 β –эстрадиол 1 мг	Дроспиренон 2 мг	монофазный
Индивина 1/2,5; 1/5; 2/5 (Orion)	Эстрадиола валерат 1; 2 мг	Медроксипрогестерона ацетат 2.5; 5 мг	монофазный
Монотерапия эстрогенами при хирургической менопаузе			
Эстрофем(Novo Nordisk)	17(3-эстрадиол 3 мг	–	Монофазный
Прогинова (Bayer)	Эстрадиолавалерат 2 мг	–	Монофазный
Дивигель (Orion)	17 β -эстрадиол 1 мг/сут	–	Монофазный
Эстрожель гель 0.66% (Бизен)	17 β -эстрадиол 1,5 мг/сут	–	Монофазный
Климара(пластырь) (Bayer)	17 β -эстрадиол 50 мкг	–	монофазный
Тканеселективный модулятор эстрогенной активности (STEAR)			
Ливиал (MSD)		Тиболон 2.5 мг	Монофазный
Селективные модуляторы эстроген-рецепторов (SERM)			
Ралоксифен	60 мг		Монофазный
Производные эстриола			
Овестин (таб.) (Ab-bot)	Эстриол 1; 2 мг	4–6мг/сут 2–3 нед, далее 3 раза в неделю	Монофазный
Овестин (свечи) (Abbot)	Эстриол 0, 5 мг в одной свече	1 св./сут 2–3 нед. далее 3 раза в неделю	Монофазный
Овестин (крем) (Ab-bot)	Эстриол 0, 5 мг крема в одном введении	1 введение/сут 2–3 нед. далее 3 раза в неделю	Монофазный

При патологии гепатобилиарного тракта можно рекомендовать трансдермальное введение эстрогенов в сочетании с интравагинальным применением: 200 мг Утрожестана с 16-го по 25 й день цикла.

У женщин с наличием миомы небольших размеров, гиперпластических процессов, полипов эндометрия в анамнезе препаратами выбора является Климонорм, прогестагенный компонент которого (левоноргестрел) не влияет на рост миомы и более надежно защищает эндометрий. В последние годы таким женщинам рекомендуется введение рилизинговой внутриматочной системы Мирена, которая способствует атрофическим процессам эндометрия за счет создания большой концентрации левоноргестрела местно. На этом фоне назначается монотерапия эстрогенами (гель, пластырь и др.)

В постменопаузе показана непрерывная терапия эстроген-гестагенами, не дающая менструальных кровотечений; предпочтительнее низкие дозы эстрогенов.

При хирургической менопаузе (отсутствие матки) показана монотерапия эстрогенами. Но учитывая, важную роль прогестерона в профилактике висцерального распределения жировой ткани, целесообразнее назначать Анжелик. Препарат обладает антиминералокортикоидным и слабым гипотензивным действием.

Переход с циклического на непрерывный режим приема ЗГТ рекомендуется в следующих ситуациях: возраст пациентки 50 лет и более, т.е. она, вероятнее всего, находится в постменопаузе или при отсутствии менструальноподобной реакции на циклическом режиме ЗГТ.

Основным принципом ЗГТ в постменопаузе является снижение дозы эстрогена. Начальная доза эстрадиола–1 мг/сут с метаболически инертным прогестагеном (Фемостон 1/5, Анжелик). Подобная терапия может быть более длительной, поскольку ее предназначение – это не только лечение КС, но и профилактика остеопороза. При непереносимости пероральных препаратов ЗГТ рекомендованы трансдермальное введение эстрогенов в виде геля, пластыря и ежедневное интравагинальное введение Утрожестана по 100–200 мг.

Другой альтернативой ЗГТ являются назначение SERM – селективных модуляторов эстроген – рецепторов, к примеру ралоксифена. Препарат предназначен для длительного применения с целью профилактики остеопороза по 60–180 мг/сут.

В последние годы во многих странах идут исследования по применению андрогенов в качестве терапии у женщин менопаузального периода, с сексуальными нарушениями. [28]

Одним из таких препаратов является тиболон. Тиболон является синтетическим стероидом, который обладает эстрогенными, андрогенными и прогестагенными свойствами. Влияние этой сравнительно новой структуры при лечении климактерических симптомов после менопаузы до сих пор является весьма спорным.

Сексуальная жизнь является важнейшей стороной здоровья, поэтому она влияет на общее благополучия всех постменопаузальных женщин. Тиболон со своим андрогенным эффектом может назначаться как вариант выбора ГЗТ у постменопаузальных женщин с низким качеством жизни, возникающим вследствие сексуальных дисфункций. [27]

У женщин с противопоказаниями а ЗГТ с целью профилактики остеопороза рекомендовано назначение бисфосфонатов, препаратов кальция, витамина D и т.д.

Таким образов, проблема ранних и отдаленных последствий дефицита эстрогенов в климактерии является актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте и на современном этапе может быть успешно решена благодаря созданию низкодозированных, безопасных и эффективных препаратов ЗГТ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алиева Э. А. Синдром поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис...д-ра мед. наук- М., 1991–42 с.
2. Балан В.Е., Ковалева Л.А. Проблемы репродукции. – 2012.- № 3.
3. Боброва СВ., Любарский М.С., Овсянникова Т.В. Предменструальный синдром: новые подходы к терапевтической тактике и эффективной профилактике// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – Т. 6, № 6. -С. 45–49.
4. Бурлеев В.А. Метаболический синдром : патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. Мед.журн., 2001- №2-с42–49.
5. Валуева Л.Г., Чернуха Г.Е. Сравнительная оценка эффективности метформина и сибутрамина при лечении больных с СПКЯ и ожирением. // Новые горизонты гинекологической эндокринологии: Сб. тезисов – М., 2002. – С.23
6. Гаспаров А.С. Клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия у больных с ПКЯ: автореф. дис....д-ра мед. наук. –М. 1996.–26с.
7. Гаспаров А.С. Кулаков В.И, Клинико – генетические параллели у больных с болезнью поликистозных яичников // Пробл. репродукции.–1995. – №3. – С.30–33.
8. Геворкян М.А. Эндокринно- метаболические и молекулярно – биологические факторы в восстановлении репродуктивного здоровья у женщин с синдромом поликистозных яичников: Автореф. дис....д-ра мед.наук.–М.,2001–48с.
9. Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве (руководство для врачей) – М: МЕД пресс-информ., 2004. – 416с.
10. Гуркин Ю.А.Гинекология подростков.- СПб., 2006. 552 с.
11. Исмаилов С.И., Хайдарова Ф.А., Хожаева Н.В. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у женщин с предменструальным синдромом. Межународный эндокринологический журнал, 1(25), 2010, с 75–77.
12. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детского и подросткового возраста: Руководство для врачей. 4-е изд. перераб., доп. – М.: Медпрактика-М. – 2005.- 340 с.
13. Кулаков В.И., Леонидов Б.В., Кузьмичев Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии: Руководство для врачей.- М.: МИА.- 2005.–592с.
14. Лившиц А.Б. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников / Лившиц А.Б., Лившиц Л.А., Кравченко С.А. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1.
15. Макарова И.И. Клинико-патогенетические аспекты предменструального синдрома Автореф. диссертации на соискание ученой степени к.м.н., М., 2007.
16. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология Клинические лекции–2014.
17. Музафарова С.А. «Критерии прогноза синдрома поликистозных яичников среди девушек-подростков», Ташкент, 2010, дисс. кан мед наук.,
18. Практическая гинекология: Клинические лекции/ Под ред. В.И. Кулакова, В.Н.Прилепской. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 720 с.

19. Роузвиа С.К. Гинекология: Справочник практического врача: Пер. с англ./ Ред. Э.К. Айламазян. – М.: МЕДпресс-информ, 2004.- 520 с.
20. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ.- 2004.- С. 97–124.
21. Сметник В.П. Медицина климактерия.–2006.
22. Соболева Е. Л.Дифференциальная диагностика ипатогенетическая терапия врожденной гиперплазии надпочечников и синдрома поликистозных яичников: Автореф. Дис.... Доктор. Мед. Наук /- спб, 2011.
23. Соболева Е.Л., Потин В.В. Антиандрогены в терапии гирсутизма //Акуш. и гин. – 2000. – N.6. – С.47–49.
24. Табеева Г.И. Возможности лечения эстроген- и андроген дефицитных состояний у женщин с преждевременной недостаточностью яичников /
25. Табеева Г.И., Марченко Л.А., Бутарыева Л.Б., Габибуллаева З.Г. // Гинекология. – 2009. – № 1. – Т. 11.
26. Хайдарова Ф.А. «Патогенетические механизмы формирования синдрома поликистозных яичников и обоснование дифференцированного подхода к его лечению», Ташкент, 2010, дисс. док мед наук.,
27. Хайдарова Ф.А. Нигматова С.С. «Сравнительные эффекты заместительной гормональной терапии на климактерические симптомы и сексуальную функцию у женщин в постменопаузе» №6 2012 стр 175
28. Хайдарова Ф.А. Нигматова С.С. Тестостерон и качество жизни женщины» Обзор литературы. 2 (42) 2012 стр 137
29. Хайдарова Ф.А., Каланходжаева Ш.Б « Синдром гиперандрогенемии»- Методические рекомендации. 2012г.- с.29.
30. Хайдарова Ф.А., Музафарова С.А., Максудова Ф.Т. «Ожирение и репродуктивное здоровье женщины», методические рекомендации, 2012 г.
31. Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. Медико-социальные аспекты предменструального синдрома у женщин фертильного возраста. Проблемы биологии и медицины, №2–1, с 132–135.
32. Хайдарова Ф.А., Ходжаева Н.В. Предменструальный синдром. Методические рекомендации, 2009г.
33. Ходжаева Н.В., Хайдарова Ф.А. Роль половых стероидов в диагностике предменструального синдрома. Журнал теоретической и клинической медицины, 2013, с 120–124.
34. Abraham S., Luscombe G., Soo I. Oral contraception and cyclic changes in premenstrual and menstrual experiences// J Psychosom Obstet Gynaecol. – 2003. – Vol. 24, N 3. – P. 185-189.
35. Anderson F.D., Hait H. A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive// Contraception. – 2003 – Vol. 68. – P. 89–96.
36. Andrew N. Inhibin a candidate gone for premature failure / Andrew N., Shelling Karen A., Burton, Achwini L. et al. // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, № 12. – P. 2644–2649.
37. Andrzej M., Jedrzejuk D. Premenstrual syndrome: From etiology to treatment. Maturitas, The European Menopause Journal. 55S(2006), 47–54.
38. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism.// J. Obstet. Gynecol. 2003. – Vpl. - 101.- P. 995–1007.
39. Azziz R., Ehrmann D., Legro R.S., Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial.// J Clin. Endocrinol. Metab. 2001.–Vpl. - 86 – P. 1626–1632
40. Boschitch E., Skarabis H., Wuttke W., et al. The acceptability of a novel oral contraceptive containing drospirenone and its effect on well-being// The Eur J of Contracept and Reprod Health Care. – 2000. – N 5, suppl 3. – P. 34–4

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

41. Codner E., Iснguez G., Villarroel C. Hormonal Profile in Women with Polycystic Ovarian Syndrome with or without Type 1 Diabetes Mellitus. // J Clin.Endocrinol. Metab. 2007. –Vol.92-№12– P. 4742–4746.
42. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / P.E. Clayton [et al.] // Horm. Res. – 2002. – Vol. 58, N 4.– P. 188–195.
43. Fenichel P. // Advances in Gynecol. Endocr. Eds. Genazzani A., Petraglia F., Artini P. The Parthenon Publishing Croup. – 2002. – P. 143–148.
44. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to21-hydroxylase deficiency / M. Bidet [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. –2010.– Vpl. 95, N3.– P. 1182–1190.
45. Genazzani A. Maturitas.–2001– Vol. 38 Hyperandrogenism in carries of CYP21 mutations: the role of genotype / O.Admoni [et al.] // Clin. Endocrinol. – 2006. – Vol. 64, N 6. – P. 645–651.
46. Kalu E. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges / Kalu E., Panay N. // Gynecol Endocrinol. – 2008. – № 24 (5). – С. 273–279.
47. Laml N. Obruca Premature ovatian failure: etiology and prospects / Laml N., Schulz-Lobmeyr L.A. // Gynecol Endocrinol. – 2000. – № 14. – С. 292–302.
48. New, M.I. Extensive clinical experience: nonclassical 21- hydroxylasedeficiency / M.I. New // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – Vol. 91, N. 11. – P. 4205–4214.
49. Significantly higher adrenocorticotropin-stimulated cortisol and 17-hydroxyprogesterone levels in 337 consecutive, premenopausal, Caucasian, hirsute patients compared with healthy controls / D. Glintborg [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, N 3. – P. 1347–1353.
50. The frequency of CYP 21 gene mutations in Turkish women with hyperandrogenism / F. Kelestimur [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2009. – Vol. 117, N 5. – P. 205–208.
51. U. Halbreih, J. Borenstein, E. Pearlstein, The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD) Psychoneuroendocrinology 28 (2003) 1–23

Глава 7. ПАТОЛОГИЯ МУЖСКОЙ ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

7.1. РЕПРОДУКТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ МУЖЧИНЫ. ОСЬ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-ЯИЧКИ

Гипоталамус – главный интегративный центр функциональной репродуктивной системы у мужчин. Получая информацию от центральной нервной системы и яичек, гипоталамус регулирует образование и секрецию гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Нейротрансмиттеры и нейропептиды оказывают как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на гипоталамус. Гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ) секретируется гипоталамусом в пульсирующем режиме, что является необходимым звеном стимуляции синтеза и секреции обоих гонадотропинов гипофиза (ЛГ и ФСГ). Интересно и парадоксально, что назначение ГнРГ не в импульсном, а в постоянном режиме приводит после начальной стимуляции выброса гонадотропинов гипофиза к угнетению выделения ЛГ и ФСГ. И ЛГ, и ФСГ образуются в передней доле гипофиза и секретируются в импульсном режиме в ответ на пульсирующую продукцию ГнРГ. В яичках ЛГ и ФСГ связываются со специфическими рецепторами на клетках Лейдига и Сертоли. Тестостерон, главный продукт внутренней секреции яичка, является главным ингибитором секреции ЛГ гипофиза у мужчин. В периферических тканях тестостерон может превращаться в более мощный андроген дигидротестостерон или в мощный эстроген – эстрадиол. Образующиеся андрогены и эстрогены независимо друг от друга регулируют секрецию ЛГ.

Продукция ФСГ регулируется по механизму обратной связи ингибином, образующимся в клетках Сертоли. Ухудшение сперматогенеза сопровождается уменьшением образования ингибина и как следствие (по механизму отрицательной обратной связи) увеличением секреции ФСГ. Изолированное повышение уровня ФСГ – важный маркер состояния герминогенного эпителия яичек.

Секреция пролактина также имеет сложную взаимосвязь с гонадотропными гормонами гипофиза. У мужчин с гиперпролактинемией повышенный уровень пролактина оказывает ингибирующее влияние на секрецию ГнРГ. Помимо подавления секреции ЛГ и продукции тестостерона повышение уровня пролактина может оказывать прямое влияние на состояние центральной нервной системы. У мужчин с гиперпролактинемией, получающих заместительную терапию препаратами тестостерона, либидо и сексуальная функция не восстанавливались до тех пор, пока не происходило снижение уровня пролактина.

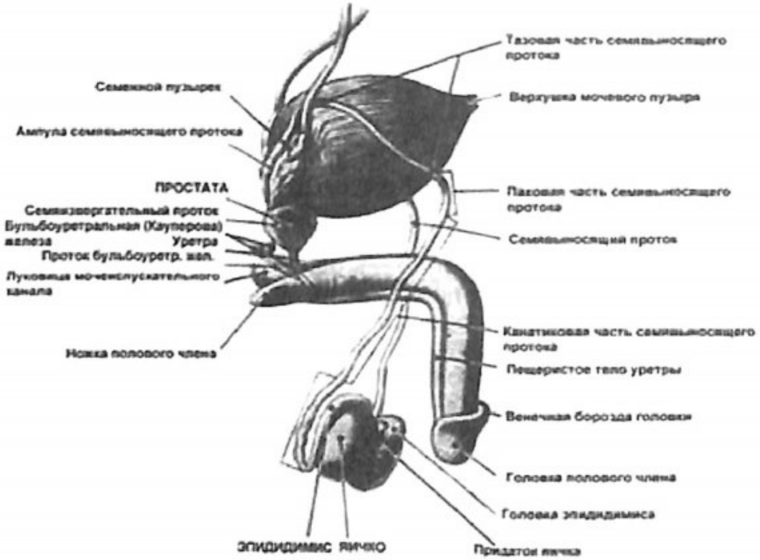


Рис. 7.1.1. Половые органы мужчины
(По Кишш – Сентаготаи. Анатомический атлас человеческого тела)

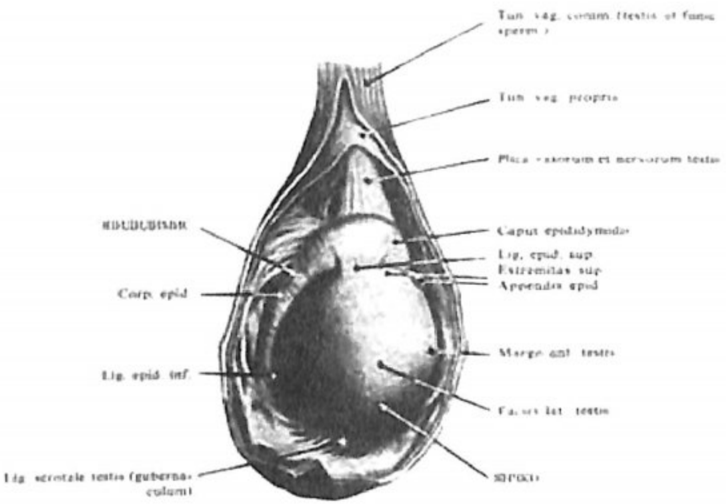


Рис. 7.1.2. Яичко и эпидидимис
(По Кишш – Сентаготаи. Анатомический атлас человеческого тела)

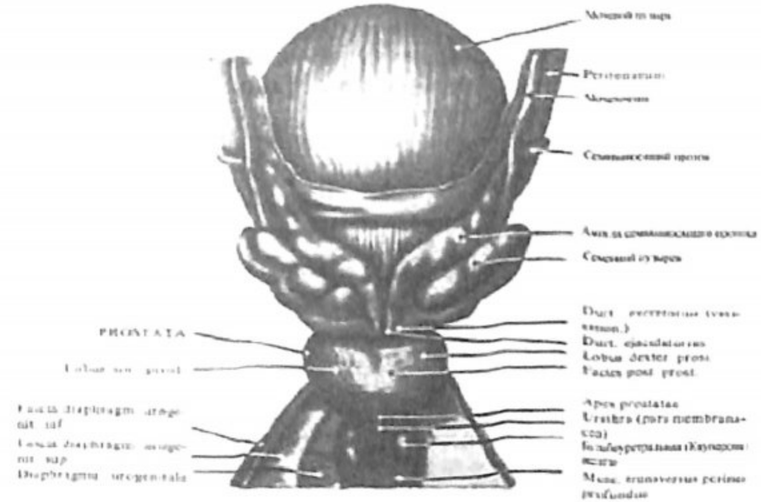


Рис. 7.1.3. Предстательная железа, семенные пузырьки и семявыносящие протоки. Вид сзади. (По Кишш – Сентаготаи. Анатомический атлас человеческого тела)

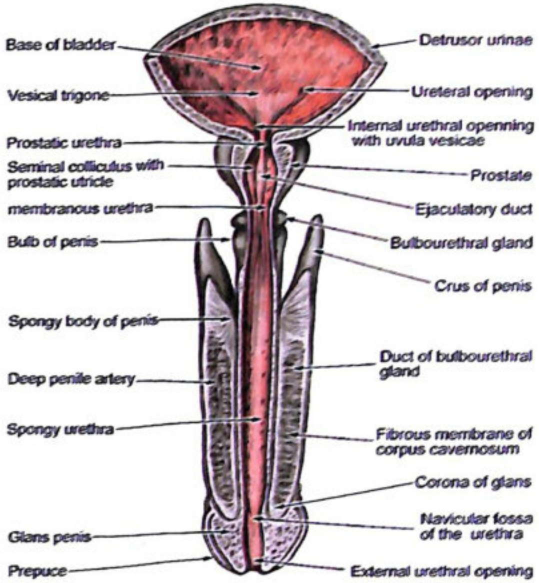
Яички. Клетки Лейдига

Тестостерон секретируется в пульсирующем режиме клетками Лейдига в ответ на пульсирующую секрецию ЛГ. Для тестостерона характерен суточный ритм секреции с пиком секреции ранним утром и снижением после полудня или вечером. В интактном яичке после экзогенного введения препаратов ЛГ количество рецепторов к ЛГ в яичках уменьшается в результате подавления. Высокие дозы ГнРГ и его аналогов могут приводить к уменьшению числа ЛГ-рецепторов и таким образом подавлять секрецию ЛГ. На практике эта особенность используется с целью медикаментозной кастрации у мужчин с раком простаты. Эстрогены подавляют активность ряда ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, и, таким образом, напрямую влияют на образование тестостерона. Также существует внутрияичковая ультракороткая обратная связь, посредством которой экзогенный тестостерон будет перекрывать действие ЛГ и подавлять продукцию эндогенного тестостерона. У здоровых мужчин только 2% циркулирующего в крови тестостерона находится в свободном или несвязанном состоянии; 44% тестостерона связано с тестостерон-эстрадиол-связывающим глобулином (сексстероидсвязывающий глобулин, СССГ), а 54% – с альбуминами или другими белками. Эти стероид-связывающие белки модулируют действие андрогенов. СССГ обладает более высоким сродством к тестостерону, чем к эстрадиолу, и изменения в уровне СССГ приводят к изменению гормонального фона. Уровень СССГ увеличивается под влиянием эстрогенов, при лечении тиреоидными гормонами, циррозе печени и может снижаться под влиянием андрогенов, гормона роста, ожирения. Биологическое действие андрогенов проявляется на органах-мишенях, содержащих специфические белковые рецепторы к андрогенам. Тестостерон из циркулирующей

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

крови поступает в клетки-мишени, где под влиянием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в более мощный андроген дигидротестостерон. Основные эффекты андрогенов в тканях-мишенях:

1. Регуляция секреции гонадотропинов гипоталамо-гипофизарной системой;
2. Инициация и поддержание сперматогенеза;
3. Дифференцировка внутренних и наружных половых органов в периоде внутриутробного развития;
4. Содействие половому созреванию в периоде полового созревания.



Семенные канальцы

Семенные канальцы содержат клетки герминогенного эпителия на разных стадиях созревания, а также поддерживающие их клетки Сертоли. Семенные канальцы составляют до 85–90% объема яичек. Клетки Сертоли представляют собой постоянную популяцию неделящихся клеток микроокружения. Они расположены на базальной мембране семенных канальцев и соединены между собой плотными соединениями (tight junctions). Эти плотные соединения вместе с тесно взаимосвязанными между собой мышечными клетками перитубулярного пространства формируют гемато-тестикулярный барьер. Функциональное значение гемато-тестикулярного барьера заключается в создании уникального микроокружения, необходимого для обеспечения сперматогенеза, и поддержании иммунологической привилегированности яичка. Такая изоляция очень важна, так как образование сперматозоидов происходит с периода полового созревания, что намного позже становления функции самораспознавания иммунной системы. Если бы образование сперматозоидов не было иммунологически защищено, то дифференцирующиеся клетки распознавались бы иммунной системой как чужеродные и уничтожались бы. Клетки Сертоли участвуют как в обеспечении питания развивающихся клеток сперматогенеза, так и в фагоцитозе погибших клеток. Сперматогонии и молодые сперматоциты расположены в семенных канальцах ближе к базальной мембране и по мере созревания перемещаются в более верхние слои, вглубь просвета канальцев.

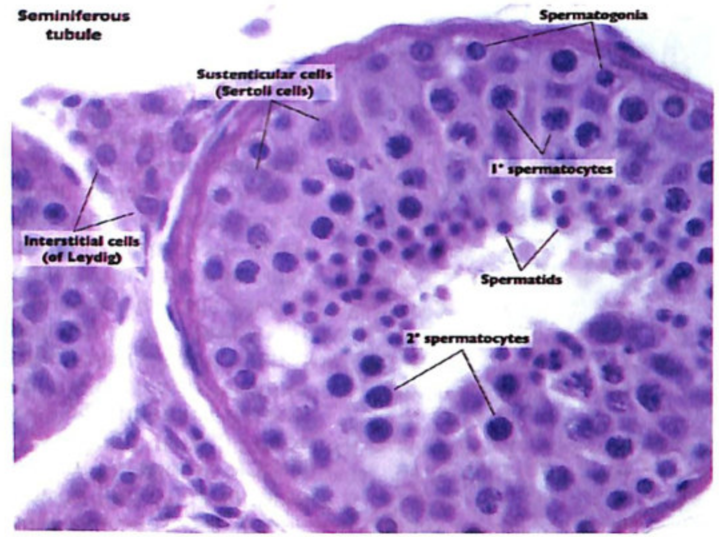


Рис. 7.1.5. Поперечный разрез канальца яичка (по Stieve)

Герминальные, или сперматогенные, клетки располагаются в семенных канальцах строго определенным образом. Сперматогонии лежат непосредственно над базальной мембраной, а в направлении просвета канальцев последовательно располагаются первичные сперматоциты, вторичные сперматоциты и сперматиды. Выделяют 13 различных типов клеток герминогенного эпителия, представляющие разные стадии созревания сперматозоидов.

Сперматогенез

Сперматогенез – сложный процесс, при котором примитивные половые клетки, или сперматогонии, делятся, воспроизводя похожие на себя стволовые клетки, либо дают начало дочерним клеткам, в дальнейшем дифференцирующимся в сперматоциты. Дальнейшее деление сперматоцитов дает начало линиям клеток, в конечном итоге дифференцирующимся в сперматиды и далее в сперматозоиды. Дифференцировка включает в себя конденсацию ядра, формирование акросомы, утрату большей части цитоплазмы, формирование хвоста и перемещение митохондрий в среднюю часть сперматозоида, которая становится «машинным отделением» клетки, обеспечивающим работу хвостика. Группа клеток герминогенного эпителия, одновременно вступающая в процессы сперматогенеза, называется генерацией. Клетки одной генерации находятся на одной и той же стадии развития. Выделяют шесть стадий развития герминогенно-

го эпителия. Развитие сперматозоида от первой стадии до шестой составляет один цикл.

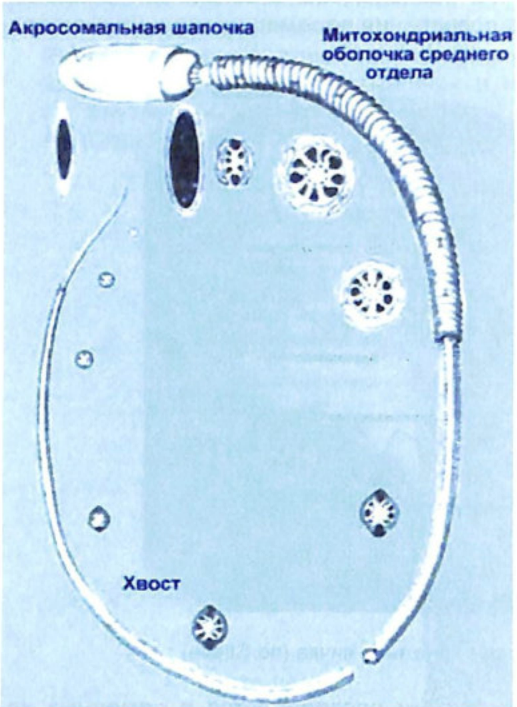


Рис. 7.1.6. Схема тонкого строения сперматозоида млекопитающих (по Bloom и Fawcett)

У человека продолжительность каждого цикла приблизительно 16 дней, а путь превращения от раннего сперматогония до зрелого сперматозоида занимает 4, 6 цикла. Таким образом, продолжительность сперматогенеза у людей составляет около 74 дней.

Гормональная регуляция сперматогенеза.

Между двумя отдельными частями яичка – семенными канальцами и окружающей их межуточной тканью – существует тесная структурная и функциональная связь. ЛГ гипофиза влияет на сперматогенез, косвенным образом стимулируя продукцию тестостерона. Клетки-мишени ФСГ – клетки Сертоли. Таким образом, тестостерон и ФСГ – гормоны, напрямую влияющие на эпителий семенных канальцев. Андроген-связывающий белок, образующийся клетками Сертоли и участвующий во внутриклеточном транспорте тестостерона, может играть роль резервуара тестостерона внутри семенных канальцев в дополнение к тестостерону, поступающему из яичек в канальцы эпидидимиса. Близкое взаимное расположение клеток Лейдига и семенных канальцев, а также образование клетками Сертоли андроген-связывающего глобулина поддерживает высокую концентрацию тестостерона в микросреде дифференцирующихся клеток сперматогенеза. Гормональные изменения, необходимые для запуска сперматогенеза, происходят независимо от процесса поддержания сперматогенеза. Для поддержания сперматогенеза, например, при выключении гипофиза, необходим только тестостерон. Однако, если функция герминогенного эпителия выключилась в результате отсутствия тестостерона, то для повторного запуска сперматогенеза требуются как ФСГ, так и тестостерон.

Транспорт – созревание – хранение сперматозоидов.

Хотя образование сперматозоидов происходит в яичке, процессы созревания, хранения и транспорта сперматозоидов обеспечиваются придатком яичка (эпидидимисом). Сперматозоиды, находящиеся в семенных канальцах яичка, неподвижны и неспособны к оплодотворению. Их созревание завершается вне яичка в протоках придатка. Извитые семенные канальцы яичка заканчиваются сетью яич-

ка, которое в свою очередь формирует выносящие канальцы (ductuli efferentes). По этим выносящим канальцам тестикулярная жидкость и сперматозоиды поступают из яичка в головку эпидидимиса. Придаток яичка имеет головку, тело и хвост и состоит из единственного, сильно извитого протока, длина которого составляет около 5–6 метров. Хотя продолжительность транспорта по протоку эпидидимиса изменяется в зависимости от возраста и половой активности мужчины, в среднем это время составляет 4 дня. Именно в период созревания в головке и теле эпидидимиса сперматозоиды приобретают все увеличивающуюся подвижность и способность к оплодотворению яйцеклетки.

Помимо созревания сперматозоидов, придаток яичка выполняет роль «хранилища» или резервуара мужских половых клеток. Подсчитано, что внеяичковый резервуар спермы содержит около 440 млн. сперматозоидов, более 50% которых заключено в хвостовой части эпидидимиса. Из хвоста придатка яичка сперматозоиды поступают в семявыносящий проток (vas deferens), представляющий собой мышечную трубочку длиной 30–35 см. Содержимое семявыносящего протока благодаря перистальтическим сокращениям стенки протока поступает в семявыбрасывающий канал (ductus ejaculatorius) и далее посредством эмиссии и эякуляции в уретру. Во время эмиссии секрет семенных пузырьков и простаты поступает в задний отдел уретры. Эякуляторные сокращения семявыбрасывающего протока и мышц шейки мочевого пузыря находятся под контролем симпатической нервной системы.

Во время эякуляции мышцы шейки мочевого пузыря сокращаются и наружный сфинктер расслабляется, а сперма продвигается по уретре благодаря ритмичным сокращениям перинеальных и бульбоуретральных мышц. Установлено, что первая порция эякулята включает небольшой объем жидкости из семявыносящего протока, но содержит большое количество сперматозоидов. Основной объем семенной жидкости образуется в семенных пузырьках и в меньшем количестве – в простате. Семенные пузырьки обеспечивают питательный субстрат спермы – фруктозу, а также простагландины и коагулирующие вещества. Общепризнанная функция семенной плазмы – это создание буфера в кислой среде влагалища. Сгусток, сформированный спермой после эякуляции, разжижается в течение 20–30 минут под влиянием протеолитических ферментов простаты. Секрет простаты также добавляет в семенную жидкость ионы цинка, фосфолипиды, спермин, фосфатазу. Первая порция эякулята характеризуется максимальным содержанием сперматозоидов и секрета предстательной железы, в то время как вторая порция представлена, прежде всего, секретом семенных пузырьков и содержит меньшее количество сперматозоидов.

Оплодотворение.

Как правило, оплодотворение происходит в маточных трубах в период после овуляции. В периовуляторный период (в середине менструального цикла) происходят изменения цервикальной слизи – ее количество увеличивается, она становится более растяжимой и водянистой, – создающие благоприятные условия для проникновения сперматозоидов в полость матки и защищающие сперматозоиды от высокой кислотности содержимого влагалища. Для осуществления оплодотворения внутри женского репродуктивного тракта сперматозоиды претерпевают физиологические изменения, известные как капацитация (capacitation). При взаимодействии с яйцеклеткой у сперматозоида возникает новый тип движения,

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

называемый гиперактивной подвижностью. Одновременно сперматозоид претерпевает морфологические изменения, называемые акросомальной реакцией (acrosome reaction), заключающейся в освобождении литических ферментов и обнажении структур сперматозоида. В результате этих изменений сперматозоид становится способен добраться до яйцеклетки, пройти сквозь несколько слоев ее оболочки и войти внутрь ооплазмы.

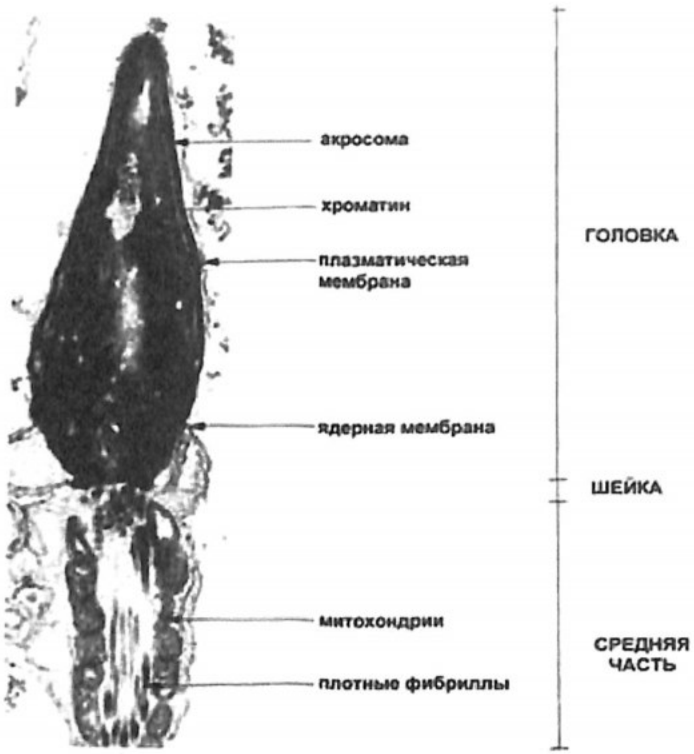


Рис. 7.1.7. Продольный разрез через головку и начало тела (средней части) сперматозоида (по Bisson)

Клиническое обследование. История заболевания

Основа обследования пациента с бесплодием – это тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование. Необходимо выяснить, болел ли пациент такими специфическими детскими болезнями, как крипторхизм, постпубертатный орхит, обусловленный эпидемическим паротитом (свинкой), травма или перекрут яичек. Преждевременное половое созревание может указывать на адреногенитальный синдром, в то время как задержка полового развития – на синдром Клайнфельтера или идиопатический гипогонадизм. Необходимо уточнить, не было ли влияния диэтилстильбэстрола в периоде внутриутробного развития, т.к. это сопровождается увеличением частоты кист придатка яичка и крипторхизма.

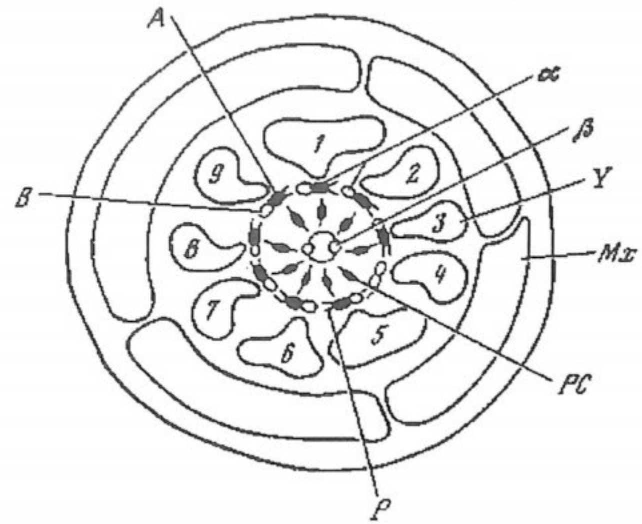


Рис. 7.1.8. Схематическое изображение поперечного среза жгутика сперматозоида. Видны девять пар периферических Y-фибрилл, состоящих из A- и B-субфебрилл, две центральные β-фибриллы и девять дополнительных внешних фибрилл, называемых третичными, или Y-фибриллами. Mx – митохондрии; P – ручки; PC – радиальные связи (по Nelson).

Должно проводиться подробное выяснение возможного влияния профессиональных факторов риска, негативных факторов окружающей среды, чрезмерного перегревания или облучения организма. Так, химиотерапия онкологических заболеваний обладает дозозависимым и потенциально разрушительным влиянием на герминогенный эпителий яичек. Необходимо уточнить, использовались ли препараты, потенциально влияющие на репродуктивный цикл у мужчин: анаболические стероиды, циметидин, спиронолактон. Сульфасалазин и нитрофурантоин могут влиять на подвижность сперматозоидов. Наркотики и чрезмерное употребление алкоголя связывают с уменьшением количества сперматозоидов и гормональными нарушениями. Иногда риск нарушений репродуктивной функции могут повышать предшествующие терапевтические и хирургические заболевания и их лечение. Ухудшение качества спермы наблюдается у мужчин с неопущением одного из яичек. Предшествующее оперативное лечение, операции на шейке мочевого пузыря или удаление ретроперитонеальных лимфатических узлов при раке яичек может стать причиной ретроградной эякуляции или отсутствия эмиссии. Также к ретроградной эякуляции, а в ряде случаев импотенции может приводить диабетическая нейропатия. При оперативном лечении грыжи паховой области возможно повреждение как семявыносящего протока, так и кровеносных сосудов яичек. У пациентов с фиброзом мочевого пузыря, как правило, отсутствует семявыносящий проток, семенные пузырьки, придаток яичка. К ухудшению сперматогенеза может приводить любое повышение температуры или общее заболевание. При этом нарушения в эякуляте обнаруживаются в течение 3-х месяцев после события, т.к. процесс сперматогенеза от начала до формирования зрелых

сперматозоидов занимает около 74 дней. Помимо этого, различный промежуток времени необходим для транспорта сперматозоидов по канальцам. Иногда важное значение имеют даже события, произошедшие в предыдущие 3–6 месяцев. Необходимо обратить внимание на сексуальные привычки человека, такие как регулярность половой жизни, частота эякуляции, использование специальных смазочных средств, а также представление пациента об особенностях овуляторного цикла. Обязательно выясняется, обследовался и лечился ли пациент ранее по поводу бесплодия; особенности репродуктивной функции в прошлых браках. Рецидивирующие инфекционные заболевания дыхательных путей и бесплодие у мужчин могут быть связаны с синдромом цилиарной дискинезии, при котором количество сперматозоидов остается нормальным, но сперматозоиды неподвижны по причине ультраструктурных дефектов. Синдром Картагенера – распространенный вариант синдрома цилиарной дискинезии, характеризуется хроническими бронхоэктазами, синуситами, situs inversus и нарушением подвижности сперматозоидов. При синдроме Янга, также связанном с заболеваниями легких, ультраструктура ресничек не нарушена, но отток спермы из эпидидимиса затруднен вследствие сгущения спермы. При обследовании для этих пациентов характерна азооспермия. Утрата полового влечения, сопровождаемая головными болями, нарушением зрения и галактореей может указывать на опухоль гипофиза. Другие заболевания, приводящие к бесплодию, включают патологию щитовидной железы, эпилепсию, заболевания печени. Интересно, что сама по себе эпилепсия не является причиной бесплодия, но ее обычное лечение дилантином (фенитоин) влияет на репродуктивную функцию. Прием дилантина приводит к снижению секреции ФСГ. Хронические системные заболевания, такие как заболевания почек или серповидно-клеточная анемия сопровождаются нарушениями репродуктивного гормонального фона.

Физикальное обследование

Во время обследования особое внимание должно быть обращено на выявление признаков гипогонадизма. Как правило, при осмотре это обнаруживается как недоразвитие вторичных половых признаков, евнухоидное телосложение (размах рук на 9 см больше роста, отношение верхней части тела (от наивысшей точки до лобка) к нижней части тела (от лобка до пола) меньше 1; недостаточно выраженное оволосение по мужскому типу (подмышечное, лобковое, на лице и теле в сочетании с недостаточным ростом волос на висках)). Также необходимо обратить внимание на инфантилизм гениталий: небольшие размеры полового члена, яичек и простаты, слаборазвитую мошонку. У некоторых пациентов заметно недостаточное развитие мышечной массы и массы тела.

Важный этап обследования – тщательное обследование яичек. В норме размеры яичек в среднем составляют 4, 5 см в длину и 2,5 см в ширину со средним объемом около 20 см^3. Для определения размеров яичек можно воспользоваться орхидометром или линейкой. При повреждении семявыносящих протоков до периода половой зрелости яички имеют небольшие размеры и уплотнены, в то время, как при повреждении во взрослом возрасте размеры яичек уменьшены, но консистеция остается мягкой.

Характерный признак феминизации – гинекомастия. У мужчин с врожденным гипогонадизмом часто встречаются такие дефекты, как аносмия, нарушение цветовосприятия, мозжечковая атаксия, заячья губа, незаращение твердого нёба. Гепатомегалия может сопровождаться нарушением метаболизма гормонов. Осмотр шеи помогает исключить увеличение щитовидной железы, сосудистые шумы или бугристость, связанные с заболеванием щитовидной железы. Неврологическое обследование обязательно включает определение полей зрения и рефлексов.

Нарушения со стороны придатков яичек могут быть следствием перенесенной инфекции и возможного нарушения проходимости придатков. При обследовании можно выявить уменьшение размеров простаты у мужчин с недостатком андрогенов или болезненность простаты при инфекционном процессе. Обязательно должны быть выявлены любые нарушения в строении полового члена: гипоспадия, искривление, фимоз. Содержимое мошонки необходимо тщательно пропальпировать у пациентов как в вертикальном, так и в горизонтальном положениях. Во многих случаях при простом осмотре варикоцеле не удается увидеть, но при обследовании в положении стоя, либо при проведении пробы Вальсальвы варикоцеле становится заметным. Варикоцеле часто становится причиной уменьшения размеров левого яичка, поэтому обнаружение разницы в размерах правого и левого яичка должно стать поводом к более внимательному поиску. Необходимо пропальпировать оба семявыносящих протока, так как примерно у 2% мужчин, обратившихся с проблемой бесплодия, обнаруживается врожденное отсутствие протоков или семенных пузырьков.

Претестикулярные причины бесплодия

- Патология области гипоталамуса:
- Изолированный дефицит гонадотропинов (синдром Каллмана);
- Изолированный дефицит лютеинизирующего гормона («фертильный евнух»);
- Изолированный дефицит ФСГ;
- Врожденный гипогонадотропный синдром;

Патология гипофиза:

- Гипофизарная недостаточность (опухоли, инфильтративные процессы, операции, облучение);
- Гиперпролактинемия;
- Гемохроматоз;
- Влияние экзогенных гормонов (избыток эстрогенов и андрогенов, избыток глюкокортикоидов, гипер- и гипотиреоз).

7.2. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Мужской гипогонадизм встречается примерно у 4–5 миллионов мужчин. По статистике, лишь 5% этих людей получают специализированное лечение.

Мужским гипогонадизмом называют клинический и/или лабораторный синдром, который является результатом недостаточной функции яичек. Нормальные яички имеют две функции: синтез и секреция тестостерона клетками Лейдига и выработка сперматозоидов в семенных канальцах. Устойчивую недостаточность хотя бы одной из этих функций можно обозначить как гипогонадизм. Однако классическим мужским гипогонадизмом принято считать устойчивую недостаточность образования тестостерона в клетках Лейдига или недостаточность его биологического действия с развитием специфического клинического синдрома.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



Физиологическое действие андрогенов

Эндогенные андрогены, в том числе тестостерон и его метаболит дигидротестостерон (ДГТ), в разные периоды жизни выполняют различные функции. В период эмбрионального развития андрогены играют ключевую роль в дифференциации мужских половых органов – простаты, семенных пузырьков, полового члена и мошонки.

В пубертатный период андрогены отвечают за запуск процесса полового созревания. Тестостерон необходим для стимулирования сексуального поведения и сексуальных функций, инициации образования спермы и развития мужских вторичных половых признаков: специфического оволосения тела (на лице, лобке, груди, в области подмышек), увеличения гортани и утолщения голосовых связок. Андрогены также вызывают скачок роста в подростковом периоде и возможную остановку роста вследствие закрытия эпифизарных зон роста. В период зрелости андрогены необходимы для поддержания репродуктивных функций и вторичных мужских половых признаков. Кроме того, тестостерон влияет на мышечную массу и силу, распределение жировой ткани, костную массу, эритропоэз, сперматогенез, а также на половое влечение и потенцию. Более того, андрогены могут оказывать неспецифическое влияние на общий метаболизм, настроение и самочувствие. Таким образом, андрогены не только играют важнейшую роль в росте и развитии юноши, но и участвуют в поддержании здоровья мужчины в зрелые годы.

Биосинтез и превращение тестостерона

Тестостерон – преобладающий андроген в плазме крови мужчины – вырабатывается преимущественно (95%) яичками из холестерина, а также в значительно меньших количествах – корой надпочечников. В свою очередь, предшественник тестостерона, холестерин, может вырабатываться de novo в клетках Лейдига либо получаться из липопротеинов плазмы. В яичках откладывается лишь незна-

чительное количество тестостерона. Таким образом, полный оборот тестостерона в крови происходит около 200 раз в сутки, а ежесуточный объем выделения тестостерона в плазму крови составляет приблизительно 6 мг.



Поступая в кровоток, тестостерон транспортируется в плазме при помощи секс-стероид-связывающего глобулина или в связанном с альбумином или другими белками виде; лишь небольшая часть его остается в свободной форме в динамическом равновесии со связанными фракциями. Циркулирующий в плазме тестостерон по большей части преобразуется в дигидротестостерон в тканях-мишенях (в том числе в коже, печени, предстательной железе) под воздействием фермента 5α-редуктазы. Тестостерон также метаболизируется в эстрадиол при посредстве ароматазного ферментного комплекса в яичках, головном мозге и жировых тканях.

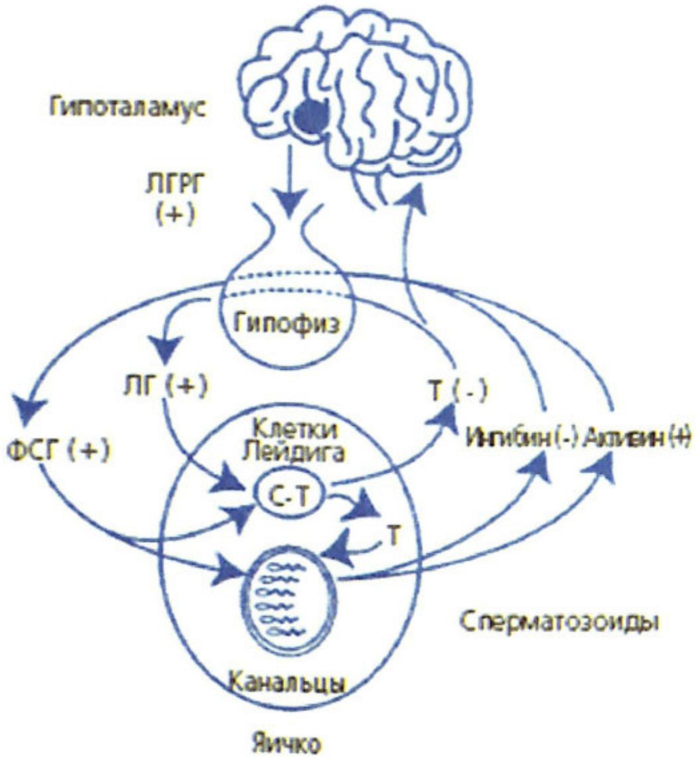
Производство тестостерона контролируется гипоталамо-гипофизарно-яичковой осью. Импульсные выбросы из гипоталамуса гонадотропин-рилизинг гормона стимулируют выделение гипофизом лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. Что касается основных воздействий этих гонадотропинов в мужском организме, то ЛГ стимулирует производство тестостерона клетками Лейдига и способствует развитию яичек, а ФСГ совместно с тестостероном регулирует сперматогенез и созревание сперматозоидов.

Тестостерон регулирует выделение ЛГ и ФСГ посредством отрицательной обратной связи с гипоталамусом и гипофизом. Кроме того, выделение ФСГ избирательно тормозится ингибином – полипептидом, который производят клетки Сертоли, находящиеся в яичках, и стимулируется активином.

Гипоталамо-гипофизарно-яичковая ось

Лютеинизирующий гормон стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига. После секреции яичками тестостерон в кровеносном русле взаимодействует по принципу обратной связи с гипоталамо-гипофизарной системой и таким образом тормозит выделение лютеинизирующего гормона. Это классическое физиологическое взаимодействие поддерживает сывороточный тестостерон на

необходимом уровне. Если уровень сывороточного тестостерона падает ниже определенного, происходит стимуляция гипофиза, который секретирует лютеинизирующий гормон, тот, в свою очередь, стимулирует выделение яичками тестостерона, пока содержание тестостерона в сыворотке крови не достигнет необходимого значения. Наоборот, если содержание сывороточного тестостерона превышает необходимый уровень, пониженное выделение лютеинизирующего гормона снижает секрецию яичками тестостерона до тех пор, пока концентрация тестостерона в сыворотке крови не снизится до нужного значения.



Обозначения:
С = холестерин
Т = тестостерон
ФСГ = фолликулостимулирующий гормон
ЛГ = лютеинизирующий гормон
ЛГРГ = лютеинизирующий рилизинг-гормон

Регуляция спермообразующей функции является более сложной и значительно менее понятной, чем регуляция уровня тестостерона. Предположительно, клетки Сертоли внутри семенных канальцев играют важную координирующую роль. Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), как считают, усиливает сперматогенез, действуя через клетки Сертоли. Одновременно ФСГ стимулирует высвобождение полипептидного гормона (ингибина) из клеток Сертоли в кровоток. Циркулирующий ингибин тормозит выделение ФСГ по принципу обратной связи. Если интенсивность сперматогенеза уменьшается, то продукция ингибина должна также уменьшаться, таким образом, эффект обратной связи на гипофиз будет меньше. Это снижение секреции ингибина должно привести к увеличению выделения ФСГ, который затем стимулирует сперматогенез через клетки Сертоли. Однако не все аспекты этой обратной связи (ФСГ-ингибин-сперматогенез) были подтверждены экспериментально. Взаимодействие «ФСГ-ингибин-сперматогенез», вероятно, также зависит от интратестикулярной продукции тестостерона.

Недостаточность тестикулярной функции может быть результатом дефекта яичек или возникает на гипоталамо-гипофизарном уровне.

Наиболее распространенные формы гипогонадизма и патологические процессы, при которых диагностируется гипогонадизм:

- **Синдром Клайнфельтера** – наиболее частая врожденная форма первичного гипогонадизма, встречается примерно у 0, 1–0, 2% родившихся живыми младенцев мужского пола.
- **Среди мужчин с переломом костей тазобедренного сустава** у 80% больных была отмечена низкая концентрация тестостерона. Действительно, наиболее частой причиной вторичного остеопороза у мужчин является гипогонадизм.
- **Бесплодие** – симптом, отмечаемый при мужском гипогонадизме, встречается у 5–10% больных. Считается, что от 40 до 60% всех случаев мужского бесплодия объясняется гипогонадизмом.
- **Эректильная дисфункция** – другой общий симптом снижения тестостерона у мужчин.
- У 20–50% здоровых стареющих мужчин в возрасте от 50 до 70 лет концентрация биологически доступного тестостерона оказывается ниже величин, нормальных для мужчин в возрасте от 20 до 40 лет.

Клиника гипогонадизма

Симптоматика гипогонадизма, как первичного, так и вторичного в первую очередь определяется недостаточностью основного мужского полового гормона – тестостерона и включает в себя следующие общие симптомы андрогенодефицита:

А. Расстройства сексуальной функции:
- снижение либидо;
- эректильная дисфункция;
- расстройства оргазма;
- расстройства эякуляции;
- снижение фертильности эякулята.

В. Вегетососудистые расстройства:
- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища;

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- чувство жара («приливы»);
- колебания уровня артериального давления;
- кардиалгии;
- головокружение;
- чувство нехватки воздуха.

Психоэмоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность;
- быстрая утомляемость;
- ослабление памяти и внимания;
- бессонница;
- депрессивные состояния;
- снижение общего самочувствия и работоспособности.

D. Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы;
- увеличение количества жировой ткани;
- снижение плотности костной ткани;
- гинекомастия;
- появление или нарастание выраженности висцерального ожирения;
- уменьшение количества волос на лице и теле;
- истончение и атрофия кожи.

Кроме того, при различных формах гипогонадизма существуют отдельные признаки и симптомы, характерные исключительно для данной патологии.

Андрогенная недостаточность, лежащая в основе гипогонадизма, является результатом как количественного снижения секреции андрогенов, так и нарушения его биосинтеза. Если патология начинается с поражения тканей яичка, ее относят к первичному гипогонадизму, если с нарушения структуры и функции гипофиза или регулирующих его деятельность гипоталамических центров – ко вторичному. Первичный и вторичный гипогонадизм может быть врожденным и приобретенным.

Современный уровень науки еще не позволяет объяснить все механизмы первичного поражения отдельных элементов тестикулярной ткани, в частности патогенез встречающегося несоответствия в функциональном состоянии герминативного эпителия и интерстициальных эндокриноцитов.

Одной из причин первичной недостаточности тестикул являются хромосомные нарушения, в результате которых тестикулярная ткань отсутствует или остается недоразвитой, не способной к секреции половых гормонов вообще, или в результате нарушения биосинтеза в ней тестостерона остается не способной к секреции половых гормонов в количестве, достаточном для развития андрогенозависимых органов и тканей и вторичных половых признаков.

К гипогонадному состоянию яичек приводит патология их опущения. Для возникновения хромосомной и другой врожденной патологии пагубную роль играют инфекционные, токсические, лекарственные, химические, лучевые и другие вредные воздействия на организм матери.

Причиной первичного приобретенного гипогонадизма нередко бывают острые и хронические инфекционные заболевания, перенесенные в допубертатном периоде. В частности, эпидемический паротит, осложненный орхитом в будущем в 60% случаев обусловливает нарушение спермограммы. Травматическое повреждение яичек, ранняя кастрация, варикоцеле, послеоперационная атрофия и гипоплазия яичек (после герниотомии, орхипексии, операций на органах мошонки) ведут к развитию симптомов евнухоидизма и бесплодия.

Патогенез первичного гипогонадизма тесно связан со снижением уровня андрогенов в крови, компенсаторной реакцией надпочечниковых андростероидов, активацией секреции гонадотропных гормонов. Симптомы могут возникать при простатопатиях и других висцеропатиях (цирроз печени, гепатит и др.). Яички повреждаются вторично. Однако патогенетические механизмы при этом развиваются по типу первичного (гипергонадотропного) дискорреляционного гипогонадизма.

Вторичный гипогонадизм (гипогонадотропный) – это результат первичной недостаточности гонадотропной функции аденогипофиза, которая может сочетаться с дефицитом выработки других тропных гормонов. Гонадотропная недостаточность, ведущая к гипоандрогении, связана либо с воспалительными, опухолевыми, сосудистыми нарушениями в гипофизе или в гипоталамусе, либо с нарушениями эмбрионального развития гипофиза. Клиническая симптоматика зависит от степени выраженности гипопитуитаризма и андрогенной недостаточности, а также возраста возникновения патологии (включая эмбриональный период).

Различают эмбриональную, допубертатную и постпубертатную формы гипогонадизма.

Если андрогенная недостаточность любого генеза возникла на ранних этапах формирования мужского организма (до 20 недель), то развиваются тяжелые нарушения дифференцировки пола, клинически выражающиеся интерсексуализмом (гермафродитизмом) и всегда протекающие с клинической картиной гипогонадизма. После 20 недель эмбриогенеза возникают анорхизм, односторонняя (монорхизм) или двусторонняя аплазия яичек, одно- или двусторонняя гипоплазия яичек. Это приводит к недоразвитию наружных и внутренних половых органов, задержке или отсутствию развития вторичных половых признаков и сексуальности.

Если андрогенная недостаточность возникает после рождения, но до наступления пубертата, то полового созревания не происходит и развиваются признаки евнухоидизма. Ранняя кастрация (чаще в связи с травмой яичек) также ведет к формированию евнухоидизма.

Возникновение андрогенной недостаточности в постпубертатном периоде кроме незначительной регрессии полового оволосения приводит к угасанию либидо, снижению потенции, симптомам преждевременной инволюции.

Терапия гипогонадизма зависит от клинической формы патологии, характера и степени проявлений нарушений гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, сопутствующих аномалий, сроков возникновения, возраста его выявления. В связи с этим важна единая терминология и градация различных форм.

Термин мужской гипогонадизм охватывает все нарушения тестикулярной функции и ослабление действия тестостерона. В практическом отношении его целесообразно разделять на две основные группы: первичный и вторичный, которые, в свою очередь, делятся на подгруппы.

Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

1. Врожденный:

а) синдром анорхизма (анорхизм, двусторонняя гипоплазия яичек), монорхизм;

б) нарушения опущения яичек (крипторхизм, эктопия);

в) истинный хроматинположительный синдром Клайнфельтера (в том числе XX-синдром у мужчин);

г) синдром Дель Кастильо (синонимы: первичная герминативная аплазия, сертоли-клеточный синдром, синдром одних клеток Сертоли);

д) синдром неполной маскулинизации (андроидный и евнухоидный варианты ложного мужского гермафродитизма);

е) синдром Шерешевского-Тернера у мужчин.

2. Приобретенный:

а) тотальный гипогонадизм (приобретенный евнухизм в результате ранней кастрации);

б) недостаточность герминативного эпителия (ложный синдром Клайнфельтера);

в) недостаточность тестикулярных эндокриноцитов.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

1. Врожденный:

а) изолированный (идиопатический): тотальный изолированный дефицит лютропина, изолированный дефицит фоллитропина;

б) синдром Каллмана;

в) гипофизарный нанизм;

г) врожденный пангипопитуитаризм (краниофарингиома);

д) синдром Мэддока.

2. Приобретенный:

а) адипозогенитальная дистрофия;

б) синдромы Лоренса-Муна-Барде-Бидля, Прадера-Вилли;

в) гипогонадизм при гипоталамическом синдроме (в результате травматического, инфекционно-воспалительного или опухолевого поражения гипоталамо-гипофизарной области);

г) гиперпролактинемический синдром.

Мужской гипогонадизм диагностируется на основании жалоб, анамнестических данных, оценки общесоматического статуса с применением приемов антропометрии (с учетом возраста), осмотра и пальпации наружных и внутренних гениталий, оценки клинических признаков гипоандрогении, темпов полового созревания. Для диагностики гипогонадизма важны данные рентгенографии: костный возраст, состояние минерализации костей, размеры турецкого седла, наличие петрификатов над турецким седлом, свидетельствующих о присутствии опухоли.

Костный возраст достаточно точно позволяет определить начало полового созревания. Его связывают с появлением сесамовидной кости в I пястно-фаланговом суставе (в пределах 13, 5–14 лет). Появление же синостозов, то есть исчезновение на рентгенограмме поперечных плотных костных полосок на месте дистальных эпифизов локтевой и лучевой костей, свидетельствуют о полной половой зрелости. Этот признак позволяет разграничить препубертатный возраст от пубертатного.

При оценке костного возраста необходимо учитывать варианты наиболее раннего и позднего окостенения. Для пациентов южных регионов нужно ориентироваться на более ранние, северных – на более поздние сроки. Следует также обращать внимание на другие возможные признаки нарушения остеогенеза

(асимметрию окостенения, извращение источников остеогенеза), что может быть обусловлено другими факторами.

Наиболее существенно в диагностике гипогонадизма определение уровня половых и гонадотропных гормонов (Т, Е2, ЛГ, ФСГ, ПРЛ) и проведение функциональных проб с хорионическим гонадотропином и с хорионическим гонадотропином на фоне дексаметазона.

Схема дифференциальной диагностики между первичным и вторичным гипогонадизмом по клинико-лабораторным признакам представлена в таблице 7.2.1.

Таблица 7.2.1

Сроки окостенения кисти и дистального отдела предплечья у лиц мужского пола

Точки окостенения и синостозы	Наиболее ранний срок	Наиболее поздний срок	Средний срок
Дистальный эпифиз локтевой кости	6 лет	10 лет	7–7, 5 лет
Шиловидный отросток локтевой кости	7 лет	12 лет	9, 5–10 лет
Гороховидная кость	10 лет	13 лет	11–12 лет
Сесамовидные кости в I пястно-фаланговом суставе	11 лет	15 лет	13, 5–14 лет
Синостоз в I пястной кости	14 лет	17 лет	15, 5–16 лет
Синостозы:			
в концевых фалангах	14 лет	18 лет	16–16, 5 лет
в основных фалангах	14 лет	19 лет	16, 5–17 лет
в средних фалангах	14 лет	19 лет	16, 5–17 лет
в IV – V пястных костях	14 лет	19 лет	16, 5–17 лет
Синостоз:			
дистального эпифиза локтевой кости	16 лет	19 лет	17–18 лет
дистального эпифиза лучевой кости	16 лет	20 лет	18–19 лет

Лечение гипогонадизма проводится строго индивидуально. Цель лечения состоит в профилактике задержки полового развития, бесплодия и малигнизации яичек в будущем. Лечение взрослых – коррекция андрогенной недостаточности и половой дисфункции, в связи с бесплодием на почве врожденного и допубертатного гипогонадизма – бесперспективно, особенно в случаях аспермии. Необходимо соблюдение следующего принципа: при первичном гипогонадизме врожденного и приобретенного характера в случае сохраненных резервов эндокриноцитов показана стимулирующая терапия яичек у детей негормональными средствами (симптоматическая терапия), у взрослых – гормональными (малые дозы андрогенов, гонадотропины); в случае отсутствия резервной активности яичек (хориогониновая проба отрицательная) показана андрогенотерапия по заместительному принципу. При вторичном гипогонадизме у детей и взрослых должна применяться стимулирующая гормонотерапия гонадотропинами. Лечение коррелятивных форм гипогонадизма начинается с терапии основного заболевания.

Профилактика гипогонадизма сводится к санитарному просвещению населения и охране здоровья беременной женщины.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 7.2.2

Схема дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма

Признаки	Первичный гипогонадизм	Вторичный гипогонадизм
Телосложение	Евнухоидное, бисексуальное	Инфантильное
Топография подкожно-жировой клетчатки	Ближе к мужскому типу	Ближе к женскому типу
Оволосение лобка	Скудное	(+), (++)
Оволосение лба и затылка	Чаще мужской тип	Детский или женский тип
Форма головы	Преобладают размеры нижней части лица	Преобладают размеры верхней части лица
Кости стопы	Длиннее нормы	Короче нормы
Гинекомастия	Нет или истинная	Нет или ложная
Половой член и мошонка	Недоразвиты или нижние пределы нормы	Инфантильные
Яички	Плотные, маленькие, висят	Дряблые, маленькие, подтянуты
Половые стероиды	Снижены	Резко снижены
Гонадотропины	Повышены	Снижены
Хориогониновая проба	Отрицательная	Положительная

3. Первичный врожденный гипогонадизм

Синдром анорхизма. Термин предложен для обозначения первичной врожденной аплазии яичек (врожденный анорхизм, анорхия, внутриутробный анорхизм) и двусторонней врожденной гипоплазии яичек, патогенез и клиническая картина которых полностью совпадают.

Врожденное отсутствие яичек у фено- и генотипических мальчиков – редкая патология: 1 на 20 тыс. детей. Этиология синдрома анорхизма не выяснена. Чаще всего яичко погибает приблизительно на 20-й неделе внутриутробного развития, когда уретра уже сформирована по мужскому типу, однако из-за отсутствия тестикулярных андрогенов остаются недоразвитыми кавернозные тела, головка полового члена и мошонка вплоть до полного отсутствия последней («гладкая промежность»). Если яичко погибает после 20 недель внутриутробного развития, наружные половые органы имеют вид как при двустороннем брюшном крипторхизме.

В этиологии синдрома уделяется большое внимание заболеваниям беременной женщины (токсикозам, травмам), возможной травме яичек при родах в ягодичном предлежании. В связи с обнаружением у таких пациентов антител к тестикулярной ткани, высказывалось предположение о патогенетической роли аутоагрессии.

В патогенезе синдрома анорхизма главную роль играет отсутствие или резкое снижение секреции тестостерона яичками и вторичное увеличение секреции гонадотропинов. Уровень тестостерона в крови как при врожденном анорхизме, так и при первичной врожденной двусторонней гипоплазии яичек заметно снижен (в 2–5 раз) уже у детей с 8–10 лет.

У подростков старше 14 лет с синдромом анорхизма и первичной гипоплазией обоих яичек нет резкого увеличения тестостерона в крови, как это свойственно здоровым детям. Тестостерон (Т) остается на низком уровне, с возрастом эта разница в показателях увеличивается. Описаны единичные случаи первичного гипергонадотропного гипогонадизма с нормальным или даже повышенным уровнем Т у подростков. Это находит объяснение в возможной низкой чувствительности органов-мишеней к тестостерону, а отсутствие нарушений половой дифференцировки – в неодинаковости андрогенных рецепторов на различных этапах онтогенеза. Так, весьма вероятна высокая чувствительность тканей первичной гонады к Т в эмбриональном и фетальном периодах, что ведет к мужской дифференцировке полового тракта, а снижение чувствительности в постнатальном периоде определяет клинику гипогонадизма в последующем развитии.

Нарушение чувствительности тканей к Т включает и нарушение чувствительности яичек, причем в большей степени страдает гаметогенез, в меньшей – стероидогенез. Нарушение чувствительности тканей-мишеней к Т ведет к увеличению его в циркуляции.

Синдром анорхизма сопровождается повышением уровней ФСГ и ЛГ без существенного нарушения их динамики до 13 лет. После 14 лет соотношение ФСГ/ЛГ в отличие от здоровых, у которых ЛГ в 1,5–2 раза выше ФСГ, меняется в пользу значительного превалирования ФСГ. Оставаясь высоким, уровень гипофизарных гормонов все же снижается с возрастом.

В патогенезе синдрома анорхизма определенную роль играет нарушение гипоталамо-гипофизарных отношений в результате возможной потери чувствительности гипоталамуса к половым гормонам. Это объясняет возрастное снижение содержания гипофизарных гормонов при длительно существующей гипоандрогении, отсутствие реакции гипофиза (снижение гонадотропинов) на экзогенный тестостерон, отсутствие повышения уровня гонадотропинов на введение кломифена цитрата.

Отсутствие яичек (анорхизм) или выраженная двусторонняя гипоплазия их обусловливает отсутствие или резкое снижение выработки эстрадиола и повышение уровня ФСГ у таких больных. Снижается содержание тестостерон-эстрадиол-связывающего белка. Гипоплазия распространяется на все структуры яичек, сперматогенез в таких яичках невозможен. Надпочечниковые андростероиды в некоторой степени компенсируют тестикулярную гипоандрогенизацию, однако они не в состоянии предотвратить к пубертатному периоду развитие евнухоидизма.

В патогенез обменных нарушений при синдроме анорхизма включаются функциональные изменения других желез внутренней секреции. Снижается чувствительность тканей к тиреоидину. Выявляются парадоксальные показатели уровня соматотропного гормона: если у здоровых подростков уровень СТГ несколько снижается по сравнению с допубертатным периодом, то при анорхизме несколько сниженный в допубертатном возрасте уровень СТГ стойко повышается в пубертате и держится повышенным и у взрослых. Установлено нарушение липидного обмена у таких больных (повышение триглицеридов, β-липопротеидов, понижение отношения β-холестерина к α-холестерину). В связи с гипоандрогенией и снижением анаболических процессов в матриксе кости у ряда больных отмечается умеренный остеопороз, слабость связочного аппарата, гипотонус мышечной системы.

Клинические проявления врожденного анорхизма и врожденной гипоплазии яичек аналогичны. Они характеризуются неразвитой (или отсутствующей) мошонкой, яички не пальпируются. Резкое недоразвитие их при гипоплазии (менее 0, 5 см), измененная консистенция часто не позволяют их пальпировать. Нередко пальпацией определяются неясные образования или гипоплазированные придатки.

В зависимости от того, когда внутриутробно атрофировалось яичко (около 20 недель или несколько позже), вид наружных половых органов при рождении различен. В первом случае половой член почти не развит, мошонка отсутствует: ребенку присваивается женский паспортный пол, воспитание идет в женском направлении. Во втором случае половой член при рождении сформирован относительно нормально, мошонка атрофирована, пустая. Как правило, ребенку присваивается мужской пол, психосексуальная ориентация мужская, с возрастом развиваются евнухоидные черты, у подростков и взрослых простата не дифференцируется. Необходим дифференциальный диагноз с двусторонним брюшным крипторхизмом. Ревизия паховых каналов или брюшной полости, проводимая при подозрении на двусторонний брюшной крипторхизм, позволяет почти всегда в случае анорхизма обнаружить элементы яичек, что сближает патогенез и клинику этих состояний.

До 13–14 лет мальчик с анорхизмом и врожденной гипоплазией яичек в своем соматическом развитии не отличается от здоровых детей, если не считать наличие недоразвитых гениталий. И у тех, и у других размеры полового члена при рождении и до десятилетнего возраста существенно не отличаются, и лишь после 10–11 лет при анорхизме полностью отсутствует динамика роста полового члена.

После 14 лет у мальчиков с гипоплазией яичек начинают формироваться евнухоидные черты фенотипа. Продолжается рост тела в длину, преимущественно за счет нижних конечностей, отношение длины ног к длине тела увеличивается; в дальнейшем приобретаются и гиноидные черты (ширина таза преобладает над шириной плеч), постепенно в результате жирового обмена усиливается отложение жира по женскому типу.

Отсутствие тестостерона тормозит своевременную дифференцировку и окостенение скелета, препятствует развитию вторичных и третичных половых признаков (лицо гладкое, чистое, без угрей, нет мутации голоса, не увеличивается щитовидный хрящ). Кожа сухая, бледная, пастозная. Больным свойственны вегетососудистая дистония (утомляемость, повышенная потливость, перепады АД, головные боли, обмороки), гипотонус мышечной системы, слабость связочного аппарата.

У больных нет или крайне редки эрекции, отсутствуют поллюции, снижен интерес к противоположному полу, для взрослых характерны половая слабость, бесплодие, отсутствует или резко гипоплазирована простата. Умственное развитие без отклонений от нормы, но в связи с утомляемостью творческая работа вызывает определенные трудности. Нередко наблюдается высокий интеллект, может иметь место «уход в работу» как компенсация физического недостатка. Без психотерапевтической подготовки нередко у подростка, да и у взрослого могут отмечаться черты депрессивного состояния, замкнутости, внутреннего страдания, ощущения своей неполноценности, невозможности счастья. Отклонения со стороны внутренних органов отсутствуют.

Отсутствие или резкая гипоплазия яичек, выявленные при рождении, ориентируют на определение генетического пола. При синдроме анорхизма половой хроматин отрицательный, кариотип 46XY, нарушения половой дифференцировки нет. В допубертатном возрасте нет типичной картины евнухоидизма, дифференциальная диагностика проводится с брюшным двусторонним крипторхизмом по результатам селективной тестикулярной венографии, пельвиографии, отрицательной пробы на ХГЧ, данным гормональных исследований (высокий уровень гонадотропинов).

На заключительном этапе диагностики возможна ревизия пахового канала и лапаротомия. В пубертатном и более старшем возрасте основными диагностическими критериями являются характерный облик евнуха, отсутствие простаты и яичек при нормальном кариотипе 46XY, низкий уровень Т, высокий – ЛГ, ФСГ, отрицательная хориогониновая проба.

Тактика лечения при синдроме анорхизма зависит от выраженности клинических проявлений, чувствительности тканей-мишеней к заместительной андрогенотерапии, психосексуальной ориентации. Подросток не должен слишком долго находиться в неведении относительно своего дефекта. При раннем (до 2 лет) его выявлении, особенно при наличии гладкой промежности и несформированных кавернозных телах неразвитого полового члена, целесообразно воспитание в направлении женского пола с соответствующей коррекцией гениталий и заместительной терапией эстрогенами.

При наличии достаточно сформированного полового члена ребенку обычно присваивают мужской пол, в котором и воспитывают, а лечебная тактика при своевременно поставленном диагнозе направлена на коррекцию нарушений пубертатного развития. Врач совместно с родителями и педагогами должен своевременно провести психопрофилактику депрессивного состояния, которое может возникнуть в результате внезапного открытия физического недостатка, когда он сам или сверстники начнут обращать внимание на его необычный облик.

Направленность лечения существенно зависит от чувствительности к андрогенам. При мужской психосексуальной ориентации, относительно развитом половом члене и положительной реакции на андрогены целесообразно сохранять мужской пол, проводить заместительную терапию андрогенами.

Андрогенотерапия может быть не всегда эффективной. С целью обеспечения сексуальной и социальной реабилитации больных с выраженной андрогенной недостаточностью при первичном гипогонадизме успешно применяется аутотопическая трансплантация яичек на артериовенозной ножке. При недостаточной чувствительности к андрогенам, малых размерах пениса, соответствующих внутриутробным, то есть при отсутствии надежды на возможность выполнения мужской роли при половой жизни, при выраженной евнухоидной структуре скелета с присоединением гиноидных черт в распределении подкожно-жировой клетчатки желательно переориентировать больного на смену пола с хирургической и гормональной коррекцией в женском направлении.

Синдром монорхизма. Это чаще врожденное (75%), нежели приобретенное состояние. Имеются доказательства наследственной предрасположенности к монорхизму даже более частой, чем к анорхизму. Причина неясна. Частота и характер материнской патологии во время беременности не отличается от таковой в

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

популяции. Причиной приобретенного монорхизма являются травмы яичка, орхит, водянка, приведшие к односторонней орхиэктомии.

Представление о достаточной компенсаторной функции оставшегося яичка, предотвращающего развитие гипогонадизма, оказалось несостоятельным, поскольку у большинства наблюдаемых диагностировалась скрытая недостаточность стероидогенной функции яичек. Это проявлялось отставанием возрастной динамики содержания андрогенов в крови и моче, тенденцией к снижению уровня Т в крови у взрослых, значительным превалированием по сравнению со здоровыми уровня ЛГ и ФСГ в крови. Такой механизм патогенеза укладывается в рамки гипергонадотропного гипогонадизма. Вместе с тем характер функционирования гипофизарно-гонадной системы у больных с синдромом монорхизма и синдромом анорхизма (наиболее четко выраженной формы первичного гипергонадотропного гипогонадизма) отличается тем, что при первом с возрастом постепенно нарастает активность аденогипофиза, а при втором в форме двусторонней врожденной аплазии яичек – снижается.

В зависимости от степени сохранности стероидогенеза в единственном яичке хориогониновая проба бывает положительной, что свидетельствует о сохранности гормональных резервов яичка и способности его проявлять достаточную чувствительность к гонадотропной стимуляции.

Однако нами наблюдался взрослый больной с монорхизмом без видимой гипоплазии яичка и отрицательной хориогониновой пробой. Аналогичный случай описан в литературе у пятнадцатилетнего подростка.

При отсутствии выраженной гипоплазии сохраненного яичка развитие ребенка допубертатного возраста ничем не отличается от здорового. Пубертатное развитие при монорхизме также может протекать без существенных отклонений от нормы, однако не исключена задержка темпов полового созревания: замедление роста полового члена после 14 лет, темпов полового оволосения, сроков появления поллюций, склонность к ожирению. У части больных задержка пубертата может трансформироваться в истинный гипергонадотропный гипогонадизм. Выраженные признаки евнухоидизма при монорхизме редки.

Диагноз устанавливается с помощью клинико-лабораторных исследований. Осмотр и пальпация наружных половых органов дополняется выяснением анамнестических сведений о наследственной отягощенности, оценкой темпов пубертатного развития у подростков, данными цитогенетических и гормональных исследований. Половой хроматин при монорхизме положительный, кариотип 46XY. Определяются нормальные или сниженные показатели уровня андрогенов и, как правило, нормальные или повышенные уровни гонадотропинов. Чаще отмечается положительная хориогониновая проба. Необходима дифференциальная диагностика с односторонним брюшным крипторхизмом (тестикулярная венография, лапароскопия, лапаротомия).

Лечебная тактика зависит от состояния яичка и у детей направлена на профилактику нарушений пубертатного развития, у взрослых (при наличии симптомов евнухоидизма, ослаблении половой или снижении генеративной функций) – на гормональную компенсацию андрогенами.

Синдром Клайнфельтера (СК). Впервые описан в 1842 г. Клайнфельтером, и только через сто с лишним лет было доказано, что это хромосомная патология.

Причина СК – в оплодотворении яйцеклетки с неразошедшейся на этапах овогенеза или при митотическом делении зиготы Х-хромосомой, в результате чего рождается мальчик с одной и более Х-хромосомой в наборе половых хромосом. Кариотип 47 XXY, а может быть 48XXXY, 49XXXXY и мозаицизм: XXY/XY, XXY/XX, XXXY/ XX, XXX/XXY и др. Каждая лишняя Х-хромосома ухудшает психоинтеллектуальное развитие индивида, мозаицизм обеспечивает стертые формы СК. Считается, что в нерасхождении Х-хромосомы играют определенную роль возраст матери, воздействие радиации; значительно чаще патогенные факторы выявить не удается.

Выделяют три фазы гистологического развития гонад при синдроме Клайнфельтера: первая фаза (до 18 лет) – уменьшенные по размеру семенные канальцы содержат гипертрофированные поддерживающие клетки (сустентоциты, клетки Сертоли), обнаруживающие признаки дегенерации (за счет накопления липидов, которые должны идти на питание отсутствующих сперматозоонов). Развитие сперматогенного эпителия доходит лишь до стадии сперматоцитов. Отмечается гиперплазия клеток Лейдига. Стенки семенных канальцев умеренно утолщены; вторая фаза – фиброз околоканальцевых участков, полная атрофия генеративных элементов, дегенерация поддерживающих клеток, гипертрофия интерстициальных эндокриноцитов (лейдиговых клеток); третья фаза – участки фиброза, гиалинизации, опустение семенных канальцев, небольшие скопления интерстициальных эндокриноцитов.

Скорость развития морфологических изменений яичек индивидуальна. Считается, что гиалиноз семенных канальцев возникает вторично в результате увеличения выработки ФСГ, а последнее связано с повреждением не только герминативных, но и поддерживающих клеток (Ссртоли), вырабатывающих ингибин. Отсутствие ингибина провоцирует высокие уровни ФСГ и гиалиноз.

Несмотря на гиперплазию интерстициальных эндокриноцитов, у больных почти всегда выявляется андрогенная недостаточность, что связано с понижением секреции Т. Снижена резервная функция яичек. При СК активируется надпочечниковый андростероидогенез.

Уменьшение количества андрогенов у больных создает состояние относительной гиперэстрогении. При сравнительном изучении содержания в плазме половых гормонов у больных с СК и аплазией герминативного эпителия другого происхождения показано, что только Х-хромосомная патология приводит к понижению уровня Т в плазме на 60% при нормальном содержании в ней других половых стероидов. Имеются сведения о том, что уровень Т в плазме при СК значительно ниже, чем у здоровых, но более высокий, чем у больных с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом.

Гипоандрогения при СК может найти частичное объяснение в торможении липидного обмена в яичках, в снижении активности отдельных ферментов (неспецифических эстераз, лактатдегидрогеназы, 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы), участвующих в синтезе половых гормонов. Ферментативной природой стероидогенеза при СК объясняется неспособность интерстициальных эндокриноцитов яичек реагировать на стимуляцию хориогонином.

Гипофизарно-гонадные отношения типичны для первичного гипогонадизма. Выявлено повышение гонадотропной активности мочи в три раза по сравнению с

нормой, постоянное увеличение ЛГ и ФСГ в плазме крови. Выявлено нарушение механизма обратной связи Т-ЛГ.

Клинические признаки синдрома Клайнфельтера полиморфны и непостоянны. В какой-то степени это связано с особенностями кариотипа. Чаще всего оказывается непостоянной гинекомастия, реже – микроорхия, субгигантизм.

СК – это первичный гипергонадотропный врожденный гипогонадизм, характеризующийся классической триадой симптомов: гипоплазией яичек, гинекомастией, гиалинозом стенок и дисгенезией семенных канальцев. Принято считать, что для заболевания характерна выраженная диспропорция между нарушением функции интерстициальных эндокриноцитов и канальцевого эпителия в сторону более выраженного повреждения последнего. Однако следует подчеркнуть, что клинически андрогенная недостаточность у больных проявляется рано и характеризуется торпидностью или неправильным течением пубертатного периода.

Чаще всего клиническая картина СК проявляется в препубертатном и пубертатном возрасте, когда начинают выявляться признаки евнухоидизма и задержки полового развития, констатируются малые размеры яичка. Однако иногда даже в раннем детстве при обнаружении плотных маленьких яичек в сочетании с другими соматическими аномалиями (крипторхизм, гипоспадия, куриная грудь) можно заподозрить СК и подтвердить его исследованием полового хроматина и кариотипа.

У взрослых больных в типичных случаях обращает на себя внимание евнухоидное телосложение, высокий рост, нормальных размеров половой член, маленькие яички, гине-комастия.

Выделяют четыре типа клинической симптоматики СК:

1. Нормальное мужское телосложение с гинекомастией.
2. Нормальное мужское телосложение без гинекомастии.
3. Евнухоидизм при невыраженной или слабо выраженной гинекомастии.
4. Значительный евнухоидизм с гинекомастией.

У больных с хроматинположительным синдромом Клайнфельтера периодически в разных сочетаниях встречаются такие соматические аномалии, как деформация грудной клетки, плоскостопие, готическое нёбо, миопия высокой степени. Нередко могут наблюдаться некоторое отставание в физическом и психическом развитии (запоздалое становление статики и моторики, позднее и неправильное прорезывание зубов), психические нарушения, проявляющиеся легкой олигофренией с раннего детства. При формально сохраненном интеллекте обучение в средней школе бывает затруднительным. У большинства больных имеет место понижение веса по сравнению с ростом. Нарушения сердечно-сосудистой системы проявляются длительными болями в области сердца неопределенного или ангинозного характера, аритмиями, одышкой, повышенной утомляемостью, сниженной работоспособностью, выявлены сниженные резервы миокарда, у некоторых пациентов отмечается развитие раннего атеросклероза.

У всех больных наблюдается отставание полового развития. Со стороны гениталий имеет место выраженная гипоорхия, гипоплазия и даже отсутствие предстательной железы, иногда уменьшенные размеры полового члена, гипо- или гиперпигментация кожи области наружных половых органов. Синдрому Клайнфельтера могут сопутствовать такие аномалии пола, как крипторхизм, гипоспадия.

Больные бесплодны, часто предъявляют жалобы на половую дисфункцию.

Гипоплазия яичек в любой форме (плотные, малые), особенно в сочетании с другими аномалиями пола (крипторхизм, гипоспадия), должна настораживать в отношении хромосомной патологии. При обнаружении более 4% полового хроматина (ПХ) в буккальных соскобах необходимо кариотипирование, которое подтверждает предполагаемый диагноз. Для СК характерны следующие гормональные показатели: снижение уровня андрогенов в моче и крови, отрицательная хориогониновая проба, высокий уровень ФСГ. Дети и взрослые нуждаются во всестороннем обследовании центральной нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной систем.

Приемом, абсолютно подтверждающим диагноз СК, является биопсия яичек, обнаруживающая прогрессирующий гиалиноз стенок семенных канальцев, аплазию генеративного эпителия. По эякуляту – аспермия. Дифференциальная диагностика проводится с ложным синдромом Клайнфельтера, который отличается от истинного отсутствием полового хроматина в клетках буккального соскоба, кариотипом 46XY, отсутствием отклонений психики.

Выявленная в пре- или пубертатном периоде гипоплазия яичек нуждается в витаминотерапии, анаболических гормонах, применении сернокислого цинка, АТФ для профилактики или коррекции задержки пубертатного развития. Если у юноши (после 16 лет) выраженный евнухоидизм, резкая задержка развития вторичных половых признаков, задержка сексуальности, не дифференцируется простата, то необходима терапия андрогенами по заместительному принципу (масляный раствор тестостерона пропионата 5% – 1,0 через день в течение 3–6 месяцев до появления вторичных половых признаков) с последующим применением андрогенов пролонгированного действия (тестэнат 10% – 1,0 внутримышечно каждые две недели или омнадрен 250 г по 1,0 ежемесячно, 4–5 инъекций).

Больные с выраженной андрогенной недостаточностью нередко нуждаются в андрогенотерапии на протяжении всего репродуктивного периода жизни, как правило, в случаях сниженных либидо и половой активности. Андрогенотерапия особенно показана в сезонные периоды снижения функции яичек (с апреля по сентябрь). Выявление сперматозоонов в сперме при СК – случайные явления, такие случаи возможны при мозаицизме (нормальный кариотип 46XY с редкими клонами 47XXY). Как правило, лечение бесплодия (аспермии) при СК бесперспективно. Андрогенотерапия показана как патогенетический метод лечения андрогенной недостаточности, в том числе для поддержания общего состояния.

Оценка состояния других органов и систем обязывает к проведению симптоматической терапии с учетом состояния лабильности психики. Наибольшее беспокойство у юношей вызывает отсутствие лицевого оволосения, которое часто не восстанавливается даже при массивной андрогенотерапии (отсутствует чувствительность кожи лица к андрогенам), в том числе при местном втирании мази с тестостерона пропионатом. При СК не стоит применять метилтестостерон, так как он может усилить гинекомастию в связи с особенностями дезинтоксикации в печени этого препарата. При упорной и выраженной гинекомастии, когда не помогают рекомендованные гимнастические упражнения, показана мастэктомия.

В целях профилактики СК необходима пропаганда генетических и санитарных знаний. Фактором риска в отношении СК является беременность и роды у женщин после 35 лет, особенно в сочетании с влиянием на материнский организм

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

алкоголя, органических растворителей, лучевой энергии, приводящих к мутагенезу и тератогенезу.

ХХ-синдром у мужчин считается одной из разновидностей истинного синдрома Клайнфельтера, поскольку клинически ничем не отличается: половой хроматин положительный, как при синдроме Клайнфельтера и как у здоровых женщин, кариотип 46ХХ. Встречается редко (и 10 раз реже, чем СК). Отличается от него лишь тем, что реже наблюдается задержка умственного развития.

После пубертатного развития в биоптатах ткани яичек у таких больных обнаруживается, как и при СК, прогрессирующая гиалинизация стенок канальцев, что и приводит к аспермии. Электронно-микроскопическое исследование выявляет в 52% патологически дифференцированные клетки Лейдига; в 48% недифференцированные зрелые, инволютивные интерстициальные эндокриноциты встречаются с одинаковой частотой. При синдроме Клайнфельтера почти все (около 100%) интерстициальные эндокриноциты дифференцированы патологически. Применение андрогенов показано только при гипоандрогенизации.

Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) у мужчин характеризуется низкорослостью и гипогонадизмом, протекающим по типу первичной гипергонадотропной формы. Степени повреждения тестикул различны: от полной агенезии до невыраженной гипоплазии. Поскольку эта врожденная генетическая патология может протекать как агенезия яичек с нарушением дифференцировки пола, ее этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение осуществляются так же, как у женщин.

Синдром неполной маскулинизации – одна из редких форм первичного гипогонадизма, возникающего на почве нарушения половой дифференцировки. Это одна из форм ложного мужского гермафродитизма, при которой нормальный кариотип и яички не способны обеспечивать правильное развитие наружных половых органов. Основными клиническими признаками синдрома являются: резкое недоразвитие яичек, полового члена и мошонки, крипторхизм и гипоспадия. Обычно больным присваивается мужской гражданский пол.

Синдром Дель Кастильо (синонимы: синдром только клеток Сертоли, сертоли-клеточный синдром). Впервые описан в 1947 г. у бесплодных мужчин с аспермией, с нормальным мужским фено- и кариотипом, с сохраненной половой функцией.

Синдром представляет диссоциированную форму гипогонадизма с изолированным тяжелым повреждением герминативного эпителия, когда в семенных канальцах определяются лишь клетки Сертоли, и сохраненными интерстициальными эндокриноцитами с очаговыми их скоплениями.

Данные электронно-микроскопических исследований биоптатов яичек показали, что в 40–80% случаев имеют место нормальные интерстициальные эндокриноциты, в 20–60% – либо патологически дифференцированные (без липидных капель, без кристаллов Рейнке, с измененными митохондриями, нефенестированными цистернами эндоплазматического ретикулума), либо находящиеся на различных стадиях развития (недифференцированные, зрелые, инволютивные).

Ряд исследователей полагает, что повреждение сперматогенного эпителия наступает после периода полового созревания. Аналогичная гистологическая картина может быть при нелеченном запущенном крипторхизме у взрослых, после операций на органах мошонки в детстве, при радиационных поражениях,

переломах позвоночника, травмах черепа, рассеянном склерозе. Однако в большинстве случаев современная литература все же относит этот синдром к врожденной первичной гипергонадотропной форме гипогонадизма с ранней атрофией герминативного эпителия. Повреждающий фактор, действующий избирательно на герминативные структуры яичек, не известен. Роль генетических факторов в его этиологии пока не подтверждена. В патогенезе играют роль нарушенные гипофизарно-гонадные взаимоотношения: на фоне нормального содержания Т в крови выявляется высокий уровень ФСГ, ЛГ не изменен.

Пациенты в физическом и половом развитии соответствуют нормальным мужским параметрам. Обращаются с жалобой на бесплодие. Половая функция не страдает. Анамнестические данные обычно не дают оснований для уточнения причин бесплодия. При оценке андрологического статуса не выявляется существенных отличий. В детском возрасте синдром ничем себя не проявляет. Половое созревание, как правило, не запаздывает, степень маскулинизации организма и темпы развития сексуальности – без отклонений от условной нормы. При оценке андрологического статуса взрослого не отмечается существенных отклонений. Крайне редко наблюдаются черты евнухоидизма. Яички у больных либо нормальные, либо гипоплазированные, с пониженным тонусом.

Описанная выше клиническая картина дополняется данными сперматологического, цитогенетического и гормонального исследования, выявляется аспермия. Половой хроматин положительный, кариотип 46XY. Уровень Т и ЛГ в пределах нормы, ФСГ повышен. Коэффициент ФСГ/Т выше 0, 16. Последним арбитром в постановке диагноза служит биопсия яичек и соответствующая гистограмма. Прогноз в отношении плодовитости неблагоприятен. Терапия андрогенами допустима лишь в редких случаях проявления гипоандрогенизации. Лечение бесплодия из-за бесперспективности нецелесообразно.

Первичный приобретенный гипогонадизм

Первичный приобретенный гипогонадизм – гипогонадное состояние в результате воздействия на яичко внешних или внутренних факторов после рождения. Причины приобретенного гипогонадизма разнообразны. Он может быть исходом инфекционно-воспалительного поражения яичек и придаточных половых органов (орхита, орхи-эпидидимита, эпидидимита, деферентита, везикулита), операций на органах мошонки и паховых областях (грыжесечение, орхипексия) при небрежном отношении к сосудам яичек, результатом перекрута семенного канатика, заворота яичек, развивающегося варикоцеле, при которых нарушается трофика яичек. К дегенеративным изменениям в яичках приводят бытовые, военные, спортивные травмы (все виды механического воздействия – ушибы, падения, удары ногой, мячом и т.д.). Тяжелые травмы и особенно опухоли яичка нередко заканчиваются кастрацией. Считается, что вирусные инфекции (в частности вирус эпидемического паротита), перенесенные в детстве, осложняются орхитом. При этом дегенеративные процессы носят медленный прогрессирующий характер.

Сперматогенный эпителий весьма чувствителен к облучению. От дозы облучения (рентгеновского, радиоактивными веществами, нейтронного) зависит степень повреждения. Повреждающим действием на тестикулы обладают промышленные яды (органические растворители, колхицин, бисульфат, пестициды), алкоголь, некоторые лекарственные препараты (иммуносупрессор циклофосфамид), нитрофураны, антибиотики тетрациклинового ряда, неомицин, большие дозы гор-

мональных препаратов. В частности, нитрофураны (фурадонин, фурагин) угнетают сперматогенез, снижают подвижность сперматозоидов. Преднизолон, гидрокортизон, дексаметазон, синэстрол резко угнетают андрогенную функцию яичек и отрицательно влияют на сперматогенез на уровне сперматогоний и сперматид.

Широкая автоматизация и электрификация народного хозяйства обусловили появление таких производственных факторов, как гипертермия, повышенная влажность, вибрация, электромагнитные поля. Наиболее чувствителен к повреждающим факторам сперматогенез; в частности, высокая температура окружающей среды нарушает нормальный синтез и обмен половых гормонов, что отражается как на репродуктивной, так и на половой функциях мужчин.

Неблагоприятное воздействие на яички оказывают переменные токи высокой частоты. Существенно влияют на организм и электромагнитные поля, пребывание в зоне которых нарушает суточный ритм функционирования регуляторных систем человеческого организма, в частности функцию гипоталамуса, развивается диэнцефальная форма импотенции. Общая вибрация также отрицательно сказывается на сперматогенезе. В патогенезе половых расстройств в результате вредных физических профессиональных воздействий существенную роль играют нарушения вегетативной нервной системы, изменение секреции и биосинтеза катехоламинов. Неблагоприятно воздействуют на яички как переохлаждение области половых органов, провоцирующее воспалительные и дегенеративные процессы, так и перегревание.

Клинические и лабораторные признаки гипогонадизма наблюдаются при хроническом алкоголизме. Установлено прямое токсическое действие алкоголя на паренхиму яичек, в результате которого возникают нарушения сперматогенеза, ведущие к появлению в семенной жидкости патологически измененных сперматозоонов. У таких пациентов обнаружено не только уменьшение числа, но и появление в семенной жидкости большого количества биологически неполноценных сперматозоонов, что характеризуется увеличением неподвижных форм сперматозоонов (65, 6%) и морфологически неполноценных сперматозоонов (69, 3%), появлением в эякуляте молодых клеток. Все это свидетельствует о торможении сперматогенеза на стадии сперматид.

Патогенетические механизмы первичного приобретенного гипогонадизма соответствуют таким же механизмам первичного врожденного гипогонадизма. Степень нарушения гипоталамо-гипофизарной системы зависит от степени и локализации повреждения элементов яичек. Чаще всего имеет место преимущественное повреждение генеративных структур, в таких случаях повышается фолликулостимулирующая активность аденогипофиза (ФСГ) и сохраняется нормальной или бывает слегка повышенной лютеинизирующая активность (ЛГ). Изменения в системе гипофиз-гонады могут быть обратимыми или стойкими в зависимости от степени (дозы) повреждений, длительности воздействия, возраста, в котором находится пациент. Длительное воздействие повреждающего фактора ведет также к нарушению инкреторной функции яичек с постепенным развитием андрогенной недостаточности.

Первичный приобретенный гипергонадотропный гипогонадизм может проявляться либо по типу тотального повреждения яичек, либо первичного изолированного повреждения интерстициальной ткани яичек, а чаще – по типу первичной недостаточности канальцев (ложный синдром Клайнфельтера). Не установлено

истинных причин, обусловливающих преимущественно тот или иной характер повреждения.

Тотальный гипогонадизм. Воздействие повреждающего фактора в раннем детском возрасте приводит к возникновению симптомов евнухоидизма, а ранняя кастрация в связи с опухолями, травмами яичек дает картину типичного евнухизма (как при синдроме анорхизма).

Если воздействие вредных факторов происходит в зрелом возрасте, то наблюдается регрессия вторичных половых признаков, появляются внегонадные признаки тестикулярной недостаточности (геродерма, гипотония сосудистая и мышечная), снижается или исчезает половое влечение, ослабляется эрекция, развиваются олиго-, азооспермия.

Первичная приобретенная недостаточность герминативного эпителия (ложный синдром Клайнфельтера). Клиническая картина соответствует истинному синдрому Клайнфельтера: больные высокого роста, евнухоидного телосложения, с проявлением гинекомастии (и без него), вторичные половые признаки недостаточно развиты. Яички маленькие, чаще плотные, размер полового члена – на нижней границе нормы. Интеллект сохранен.

Показатели гонадотропных и половых гормонов: высокий уровень ФСГ, низкий или нормальный Т, нормальный уровень ЛГ. Характерный внешний облик и высокий уровень ФСГ (или общих гонадотропинов) наводят на мысль о синдроме Клайнфельтера. Однако нормальный мужской кариотип 46XY и отрицательный ПХ позволяют заподозрить ложный синдром Клайнфельтера.

Гистологическая картина биопсированного яичка при ложном СК точно соответствует таковой при истинном СК: прогрессирующий гиалиноз семенных канальцев, их склерозирование с исчезновением генеративного эпителия. Интерстициальные эндокриноциты страдают меньше, иногда отмечают их аденоматозные скопления. Гистограмма биоптата яичек является единственным дифференциально-диагностическим признаком, отличающими его от других форм гипогонадизма.

Проба с ХГЧ обычно положительна, однако резервы тестикул значительно меньше, чем при гипогонадотропном гипогонадизме.

Лечение в отношении плодовитости бесперспективно. При подозрении на синдром Клайнфельтера в препубертатном и пубертатном возрасте необходима профилактика задержки пубертата и развития евнухоидизма. Андрогенотерапия показана при андрогенной недостаточности и жалобах на половую слабость.

Первичная приобретенная недостаточность тестикулярных эндокриноцитов сопровождается резким снижением продукции тестостерона, приводящего к повышению уровня ЛГ в крови. Секреция ФСГ остается нормальной или несколько повышенной, что свидетельствует о том, что канальцы остались интактными или пострадали в меньшей степени. У больных налицо все признаки гипогонадизма, к пубертатному периоду формируются евнухоидные черты, у взрослых снижена фертильность.

Дифференциальный диагноз с другими формами гипогонадизма основан на определении уровня Т, ФСГ, ЛГ. Проба с ХГЧ отрицательна. Кариотип 46XY, ПХ отрицательный.

Лечение – андрогенами по заместительному принципу с учетом степени гипоандрогенизации и возраста.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм состоит из врожденных и приобретенных форм.

Вторичный врожденный (церебропитуитарный) гипогонадотропный гипогонадизм

Изолированный (идиопатический) гипогонадизм. Это единственная форма гипогонадизма, при которой поражена только половая система. Протекает в форме либо тотального дефицита гонадотропных гормонов, либо изолированного дефицита ЛГ или ФСГ. Встречается с такой же частотой, как и анорхизм.

Причина данного заболевания окончательно не выяснена. Наследственная предрасположенность ему не свойственна или наблюдается крайне редко.

Чаще выявляются анамнестические данные, свидетельствующие о неблагоприятной беременности у матери (ранние, поздние токсикозы, профессиональный контакт с химическими вредными веществами, прием матерью во время беременности лекарственных препаратов, эстрогенов, больших доз прогестерона). Эти препараты снижают концентрацию гонадотропинов в крови. Экспериментально установлено феминизирующее действие резерпина и обзидана на гипоталамические центры в результате истощения запасов катехоламинов в гипоталамусе. Определенная роль отводится тяжелым родам, осложненным асфиксией плода. Наиболее часто встречаются пациенты с одновременным уменьшением гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), несколько реже – с изолированным уменьшением ЛГ (синдром Паскуалини, синдром фертильного евнуха), еще реже – с изолированным дефицитом ФСГ. Предполагается, что тотальный дефицит ЛГ и ФСГ связан с повреждением гипоталамуса, поскольку проба с антиэстрогеном кломифена цитратом оказалась отрицательной, то есть гипофиз продолжал в тех же малых количествах продуцировать ЛГ и ФСГ, что и до пробы. Предполагается также, что связь гипоталамус-гипофиз сохраняется у таких больных, просто метаболизирующиеся в гипоталамусе эстрогены не отреагировали на ингибирующее действие кломифена цитрата, а его стимулирующий эффект на секрецию гонадолиберина, опосредованный через тестостерон, не «сработал».

При изолированном дефиците ЛГ или ФСГ первично поврежден гипофиз. У подростков с изолированным дефицитом ЛГ проба с кломифена цитратом приводит к значительному увеличению ФСГ, а с изолированным дефицитом ФСГ – к увеличению ЛГ. Причиной такого парциального гипогонадотропного гипогонадизма является неполноценность гонадотропных клеток гипофиза, продуцирующих тот или иной гормон. Проба с гонадолиберином также позволяет дифференцировать причину заболевания: при сочетанном дефиците ЛГ и ФСГ она положительна (патология в гипоталамусе), при изолированном дефиците ЛГ и ФСГ она избирательно отрицательна и подтверждает неспособность поврежденных гонадотропоцитов реагировать на гипоталамическую стимуляцию.

Хроническое состояние дефицита гонадотропинов вызывает снижение количества продукции Т яичками, особенно заметное с возрастом, однако не нарушает метаболизм Т в них (сохраняется нормальным соотношение Т к ЭП). Этим метаболизм Т при гонадотропном гипогонадизме отличается от метаболизма Т при анорхизме.

В яичках в какой-то степени сохраняются андрогенные резервы, они способны ответить повышением Т на длительное введение ХГЧ (трех-пятидневная проба положительна), но не отвечают на кратковременное воздействие (разовая доза 2000 ЕД/м^2 поверхности тела) ввиду, как предполагается, сниженной в них концентрации ЛГ-рецепторов.

При изолированном или преимущественном дефиците ФСГ даже трехдневная стимуляция ХГЧ не увеличивает нормальный уровень ЛГ, что может свидетельствовать о скрытом его дефиците. Менопаузальный гонадотропин (МПГ), обладающий ФСГ-активностью, и совместное его применение с ХГЧ дает увеличение ЛГ, ФСГ и Т в циркуляции.

При данной форме заболевания не выявлено существенных морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области, как нет и клинических признаков нарушения ЦНС, в отличие от других форм гипогонадотропного гипогонадизма, возникающих на фоне грубых изменений гипоталамуса, гипофиза, межуточного мозга.

При гипогонадотропном гипогонадизме в биоптатах яичек выявляется большое количество семенных канальцев, выстланных незрелыми клетками Сертоли и сперматогониями, главным образом, инфантильного типа Е. Редко обнаруживаются первичные сперматоциты.

Тотальный гипогонадотропный (идиопатический) гипогонадизм с гипоплазией интерстициального аппарата, канальцев, клеток Сертоли до пубертатного возраста проявляет себя выраженным гипогенитализмом (микропенис), часто – псевдокрипторхизмом, малыми, мягкими (редко – плотными), слабо чувствительными к пальпации яичками. Для детей характерно раннее (до 14–16 лет) формирование евнухоидной внешности (раньше, чем при анорхизме), усиленный рост за счет нижних конечностей, полное отсутствие вторичных половых признаков даже в 16 лет, отложение жира по женскому типу с признаками ложной гинекомастии, феминизирующими фигуру подростка, задержка развития сексуальности. У взрослых с вторичным гипогонадизмом практически отсутствуют эрекции, никогда не бывает поллюций, наблюдаются аспермия, бесплодие, внегенитальные признаки гипоандрогении: вегетососудистая дистония, головные боли, утомляемость, снижение работоспособности, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Классический тотальный гипогонадотропный гипогонадизм имеет общие признаки с синдромом анорхизма: черты евнухоидизма, внегенитальные признаки гипоандрогенизации, отсутствие клинически выраженных признаков нарушения ЦНС, астенизация, вегетососудистая дистония без соматических расстройств, сходные психоповеденческие особенности.

Парциальный дефицит гонадотропинов соответственно отражается на особенностях клинических проявлений.

Клиника изолированного дефицита ЛГ описывается как «синдром Паскуалини» или синдром фертильного евнуха. В детском и подростковом возрасте клинические признаки аналогичны картине гипогонадотропного евнухоидизма, симптоматика зависит от степени снижения ЛГ и выраженности гипоандрогении и проявляется микропенисом, евнухоидными пропорциями тела, скудным половым оволосением, нарушением потенции, понижением плодовитости. Уровень ЛГ низкий, ФСГ – в пределах нормы. По спермограмме выявляются олигозооспермия, нарушение подвижности сперматозоонов, уменьшение фруктозы. Кариотип 46XY. Пациенты способны иметь детей, хотя иногда обращаются к врачу в связи с бесплодием, которое зависит от дефицита андрогенов, провоцирующих гипоспермию.

При изолированном дефиците ФСГ у взрослых отмечается нормально развитый половой член, хорошо выраженные вторичные половые признаки, нормальная потенция, слегка гипоплазированные яички, олиго- и азооспермия. В связи с сохраненной половой функцией и обычной внешностью больные редко обращаются к врачу, не считая себя виновными в бесплодном браке. Уровень ФСГ снижен, ЛГ – в норме.

У детей и подростков с изолированным дефицитом ФСГ менее выражены евнухоидные пропорции тела, половой член развит лучше, чем при вышеописанных двух формах, яички плотные, мало чувствительны к пальпации, с опозданием появляется скудное оволосение.

Имеется некоторое сходство с синдромом анорхизма, которое усугубляется отрицательной хориогониновой пробой. В дифференциальной диагностике помогает проба с МПГ. Дефицит ФСГ неблагоприятно влияет на состояние интерстициальных эндокриноцитов, обусловливая, хотя и позднюю, клинику гипоандрогении и лишний раз свидетельствуя о синергическом действии обоих гонадотропных гормонов.

Лечение тотального гипогонадотропного гипогонадизма проводят хорионическим гонадотропином по 1500–2000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю по месяцу, с месячными перерывами в течение всего репродуктивного периода. При этом полезно применение андрогенов. Именно лечение ХГЧ (1500 ЕД внутримышечно через день), как патогенетический метод, после 12–24 месяцев лечения давало положительный эффект в отношении формирования сперматозоонов у больных с азооспермией, в то время, как применение тестостерона пропионата и порознь, и в сочетании с МПГ не давало лечебного эффекта.

Синдром Каллмана (ольфактогенитальный синдром). Это наследственное заболевание преимущественно аутоиммунного происхождения. Характеризуется недостаточностью гонадотропинов ЛГ и ФСГ и снижением или отсутствием обоняния (аносмией или гипосмией). Иногда передается не весь симптомокомплекс, а часть признаков.

Предполагается, что основной дефицит локализуется в гипоталамусе, а не в гипофизе, однако приводятся сведения о том, что введение синтетического гонадолиберина не повышает содержания гонадотропных гормонов в крови и их экскрецию с мочой. Возможно, нарушаются гипоталамо-гипофизарные связи. Дефицит гонадотропных гормонов вторично вызывает тестикулярную недостаточность с клиническими проявлениями гипоандрогении и бесплодия. Симптомы нарушения обоняния связаны с кистозным дефектом обонятельного центра и неправильным формированием обонятельных нервных окончаний.

У детей и взрослых – гипоплазированные яички, к подростковому возрасту формируется евнухоидная внешность (высокий рост, яички препубертатного размера, инфантильный половой член, полное отсутствие вторичных половых признаков).

Клиническая картина гипогонадизма сочетается с гипосмией, низкими уровнями ЛГ, ФСГ и Т в биологических средах. Кариотип 46XY. Из анамнеза устанавливается наследственный характер заболевания. Положительная проба с ХГЧ и ХГЧ + МПГ.

Лечение патологии состоит в длительном (на протяжении многих лет) применении ХГЧ (1500–2000 ЕД 2 раза в неделю один месяц и 6 курсов в год с перерывами по месяцу). При выраженной гипоплазии тестикул рекомендуется дополнительно к ХГЧ применение андрогенов пролонгированного действия в течение года. В результате возможно появление вторичных половых признаков и даже способности к оплодотворению.

Гипофизарный нанизм (гипофизарная карликовость, микросомия). Это заболевание характеризуется карликовым ростом (у мужчин до 130 см, у женщин – до 120 см). Развивается в результате генетического дефекта синтеза соматотропина, а также как исход патологических процессов в гипоталамо-гипофизарной области (сосудистые, опухолевые заболевания, интоксикации) или родовой травмы с поражением этой области.

В патологический процесс вовлекаются и соседние участки аденогипофиза. В результате наблюдается резкое снижение СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ, что и определяет соответствующую клиническую симптоматику, когда вторично нарушается функция гонад, щитовидной железы, надпочечников, следствием чего бывает нарушение различных видов обмена.

В результате указанных причин страдают в первую очередь структуры гипофиза, продуцирующие соматотропный гормон, или область гипоталамуса, вырабатывающая и сек-ретирующая релизинг-гормоны. Недостаток СТГ ведет к задержке роста скелета, его возрастной дифференцировки, к микросомии.

При гистологическом исследовании выявляются дистрофические процессы в аденогипофизе, гипопластические изменения яичка, щитовидной железы, коры надпочечника, явления микросомии, позднее окостенение эпифизарного хряща, запоздалое появление центров окостенения.

Задержка роста становится явной в 2–5 лет. Нанизм констатируется только при отставании в росте в среднем на 20–25% от возрастной нормы. Сохраняется пропорциональное телосложение, все органы имеют соответственно малые размеры. Дифференциация скелета отстает на 5–10 лет. Наибольшее отставание костного возраста от паспортного – в возрасте 17–20 лет.

Помимо отставания в росте для всех мужчин характерна недостаточность полового развития: выраженная гипоплазия полового члена, мошонки, яичек, иногда с одно- и двусторонним крипторхизмом. Кожа у взрослых тонкая, бледная (геродерма), волосы редкие, тонкие, характерный облик с мелкими чертами лица, неразвитая нижняя челюсть. У них высокий голос, отложение жира по женскому типу. Не развивается сексуальность: поллюции, эрекции, половое влечение отсутствуют; больные бесплодны, у них почти всегда – азооспермия. Описаны крайне редкие случаи спонтанного полового развития при гипофизарном нанизме, когда взрослые могут быть способны к половой жизни и оплодотворению. Интеллект не нарушен, но при таком развитии трудовая способность снижена.

При лабораторных исследованиях выявляется сниженный уровень СТГ, ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ и лабораторных показателей функций яичек, щитовидной железы, коры надпочечника (Т, СБИ, 17-ОКС, 17-КС). Рентгенологические данные: уменьшено турецкое седло, задержано окостенение эпифизов костей, открыты зоны роста (в том числе и у взрослых).

Дифференциальная диагностика осуществляется с примордиальной карликовостью, болезнью Дауна, тиреоидным нанизмом, синдромом Шерешевского-Тернера, хондродистрофией, синдромом Мориака.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение гипофизарного нанизма проводится человеческим СТГ, анаболическими препаратами, тиреоидином (0, 1 г в сутки, трийодтиронином 20 мг в сутки). С целью стимуляции полового развития применяется хорионический гонадотропин по 1000–1500 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю месячными курсами с месячными перерывами в течение многих лет.

Таблица 7.2.3

Дифференциальная диагностика различных форм карликового роста (нанизма)

Форма	Отличительные признаки
Примордиальная (здоровая первичная карликовость) – семейная, расовая	Рождаются карликами, костный возраст совпадает с паспортным, умственное развитие нормальное, половое созревание наступает своевременно. Функция эндокринных желез в норме.
Гипофизарный нанизм	Отставание в росте с 2–5-летнего возраста, задержка дифференциации скелета, инфантилизм, гипотиреоз, гипокортицизм, понижение уровня соматотропина.
Болезнь Дауна (монголоидная карликовость)	Характерный внешний вид: раскосые глаза, бессмысленное выражение лица, дебильность; пороки развития, гипогенитализм.
Тиреогенный нанизм (кретинизм)	Симптомы микседемы, снижение интеллекта, резкое уменьшение уровня тироксина в крови.
Синдром Шерешевского-Тернера	Характерный внешний вид: короткая шея с крыловидными складками, пороки развития внутренних органов, полидактилия, гипогенитализм. Половой хроматин отрицательный.
Хондродистрофия	Непропорционально короткие конечности при нормальном развитии скелета, туловища и головы, нормальном половом развитии.
Синдром Мориака	Сочетание декомпенсированного сахарного диабета, гепатомегалии, инфантилизма.
Соматогенный нанизм	Хронические заболевания сердца, почек, легких, пищеварительной системы.

Взрослым мужчинам после курсов ХГЧ назначают мужские половые гормоны (метилтестостерон и тестостерона пропионат). При нарушении функции ЦНС – цереб-ролизин, липоцеребрин, глутаминовую кислоту. Лечение циклическое на протяжении многих лет.

Если в основе гипофизарного нанизма нет тяжелого органического процесса в виде опухолей, прогноз жизни благоприятен.

Врожденный пангипопитуитаризм (краниофарингиома). Эта форма вторичного гипогонадизма обусловлена врожденной опухолью головного мозга, развивающейся из эмбриональных клеток гипофизарного хода (кармана Ратке).

Этиология опухоли неизвестна. В патогенезе ее лежит выпадение тропных функций гипофиза. При интраселлярном росте наблюдается выпадение всех тропных функций, что обусловливает клиническую картину пангипопитуитаризма – нарушение соматополового развития. Реже наблюдается изолированное

выпадение гонадотропной функции с типичной клинической картиной вторичного врожденного гипогонадизма.

Снижение всех тропных функций с детства приводит к отставанию в половом и физическом развитии. Симптомы понижения продукции различных гормонов гипофиза могут появляться неодновременно. Наблюдается задержка роста, нарушение анаболических процессов, похудение, сухость и истончение кожных покровов. Недостаточность антидиуретического гормона вызывает жажду, полиурию (симптомы несахарного диабета), дефицит АКТГ ведет к развитию вторичного гипокортицизма (слабость, утомляемость, снижение АД, ортостатические коллапсы, «алебастровый» цвет кожи, снижение защитной функции иммунной системы). Дефицит гонадотропных гормонов приводит к недоразвитию половых органов, задержке вторичных половых признаков. Такие симптомы, как брадикардия, чувство зябкости, сухость кожных покровов, снижение моторики желудочно-кишечного тракта (запоры) – признаки снижения тиреотропных функций гипофиза.

Нередко у больных встречается полидипсия, нарушение терморегуляции, аносмия, снижение зрения как симптомы патологии гипоталамо-гипофизарной области головного мозга.

Клиническая картина зависит от степени недостаточности отдельных функций аденогипофиза. Продолжительность заболевания составляет от нескольких месяцев до 10–15 лет.

Клиническая симптоматика выпадения аденогипофизарных функций должна быть дополнена данными гормональных исследований мочи и крови. В 85% случаев современными методами подтверждается дефицит тропных и периферических гормонов.

Обязательно рентгенологическое исследование черепа: турецкое седло при интраселлярном росте краниофарингиомы изменено как при аденоме гипофиза; над турецким седлом у 60–75% больных определяются петрификаты.

Лечение хирургическое в нейрохирургических отделениях. До и после хирургического вмешательства назначается заместительная терапия тропными гормонами в соответствии с уровнем их снижения и под контролем гормональных показателей. При неэффективности лечения тропными гормонами назначаются гормоны периферических желез, в том числе андрогены.

Синдром Мэддока. Крайне редкая форма врожденного гипогонадотропного гипогонадизма, возникающего при состоянии недостаточности гонадотропных и адренокортикотропных функций гипофиза.

Этиология неизвестна. Клинические проявления возникают после пубертата. Симптомы евнухоидизма сочетаются с симптомами вторичного гипогонадизма, но для последнего не характерна гиперпигментация. Поскольку проявления гипокортицизма центрального генеза развиваются медленно, эта форма диагностируется лишь у взрослых, у детей – не описана. В клинической картине – бесплодие, половая слабость.

Диагностика основана на объективных данных клинического обследования половых органов, на определении низкого уровня в крови ФСГ, ЛГ, АКТГ, Т, кортизола, в моче – 17-ОКС и 17-КС. При лечении применяются препараты гонадотропных гормонов и кортикотропин. При выраженной андрогенной и глюкокортикоидной недостаточности допустимы андрогены и глюкокортикоиды по заместительному принципу.

5. Вторичный приобретенный гипогонадизм

Адипозогенитальная дистрофия (болезнь Перхкранца-Бабинского-Фрелиха). Заболевание характеризуется сочетанием ожирения и гипогенитализмом. Как самостоятельное заболевание его можно рассматривать только в том случае, если симптоматика развивается в детском возрасте и причина заболевания неизвестна. Патологических изменений в гипоталамо-гипофизарной системе при явно выраженной клинической картине не наблюдается. Патогенез определяется недостаточностью гонадотропной функции гипофиза.

Адипозогенитальная дистрофия (АГД) начинает проявляться с 10–12 лет (в препубертате). Ожирение характеризуется равномерным (общим) распределением жира с преимущественным отложением в области живота, таза, бедер, лица, груди (ложная гинекомастия). Лицо крупное, лунообразное, но без плеторы и высыпаний (как при болезни Иценко-Кушинга). Конечности относительно тонкие. Кожа нежная, сухая.

У детей имеют место признаки гипогенитализма: мошонка и половой член гипоплазированы, яички уменьшены, описаны случаи крипторхизма. Постепенно формируются евнухоидные пропорции тела, половое оволосение у подростков скудное или отсутствует. Костный возраст отстает от истинного из-за задержки окостенения эпифизов. Наблюдается слабость связочного аппарата и костного скелета (плоскостопие, genu valgum, cubitas valgus).

Со стороны внутренних органов отклонений нет. Иногда наблюдаются признаки несахарного диабета. Умственное развитие индивида не страдает, свойственна эмоциональная неустойчивость из-за сознания собственной неполноценности.

У взрослых – характерное ожирение, гипогонадизм и гипогенитализм, евнухоидные черты скелета, часто половая дисфункция и бесплодие. С возрастом, в связи с дистрофическими изменениями в сердце и гипотонией сосудов внутренних органов может развиваться одышка, метеоризм, дискинезия желчных путей.

При диагностике имеет значение наличие характерных признаков ожирения и гипогонадизма в препубертатном возрасте, когда ожирение при адипозогенитальном синдроме необходимо дифференцировать с алиментарным ожирением, при котором менее выражена задержка пубертата, исчезающая к периоду полового созревания (почти как и само ожирение). В отличие от других форм эндокринно-обменного ожирения, ожирение при адипозогенитальной дистрофии не является симптомом определенных заболеваний с четко выраженной специфической клинической картиной (болезнь Иценко-Кушинга, ожирение при гиперкортицизме, гипотиреозе, синдром Лоуренса-Муна-Бидля, синдром Морганьи-Стюарта-Мореля). Клиника АГД близка к синдрому Лоуренса-Муна-Бидля, однако при первой нет умственной отсталости и только для второй характерны врожденные аномалии (пигментный ретинит, шестипалость). От всех форм первичного гипогонадизма с ожирением АГД отличается низким уровнем гонадотропных гормонов.

В диагностике имеет значение определение костного возраста, изучение рентгенограммы турецкого седла (отсутствие изменений), обнаружение низкого уровня основного обмена, выявление повышенной толерантности к углеводам (гипогликемия натощак, низкий подъем гликемии после нагрузки глюкозой), низкие уровни в крови и моче гонадотропных и половых гормонов.

В комплекс лечебных мероприятий входит субкалорийная диета (1200–1500 килокалорий с разгрузочными днями), инъекции адипозина по 50–100 ЕД в день

курсами по 20 дней, аноректики (дезопимон или фепранон по 0, 025 за 30 мин. до еды 2 раза в день, курсом 20 дней), мочегонные препараты, слепое зондирование, гормональные препараты: хорионический гонадотропин 1500–3000 ЕД внутримышечно 2 раза в неделю курсами по месяцу, длительно. При выраженной гипоандрогенизации полезно параллельно назначить андрогенные препараты.

Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля и синдром Прадера-Вилли (ЛМББ и ПВ)

Синдром ЛМББ характеризуется ожирением, умственной отсталостью и полидактилией. Синдром ПВ отличается от синдрома ЛМББ множественными аномалиями (готическое небо, эпикант и другие) и выраженной мышечной слабостью в первые годы жизни. Большинство исследователей склонно относить оба синдрома к функциональной патологии гипоталамуса и гипофиза и гипогонадизм оценивать как вторичный.

При обоих синдромах выявлена низкая андрогенная функция яичек, при синдроме ПВ – низкий, при синдроме ЛМББ – низкий или нормальный уровень гонадотропинов. При синдроме ПВ резервная функция яичек сохранена (по данным пробы с ХГЧ), с возрастом – снижается. Уровень гонадотропинов низкий. При ЛМББ у части больных секреция гонадотропинов низкая, при этом сохраняется резервная эндокринная функция яичек (проба с ХГЧ положительная), у части – нормальная или отрицательная. Последнее послужило предположением того, что у части больных в патогенезе синдрома ЛМББ лежит первичное поражение яичек на стадии эмбрио- или фетогенеза, характеризующееся резким снижением Т и ответным повышением гонадотропных гормонов.

Выявляется резкое недоразвитие полового члена, мошонки, яичек. Яички задержаны в брюшной полости (одно-, чаще – двусторонний крипторхизм), отмечается ожирение, отложение жира по женскому типу, ложная гинекомастия, соски втянуты. Ожирение пропорциональное. У подростков – признаки евнухоидизма, у взрослых картина дополняется снижением либидо, половой активности. Больные умственно неполноценны. Дифференциальная диагностика проводится с синдромом адипозогенитальной дистрофии.

Характерная клиническая картина должна быть дополнена результатами исследования уровня андрогенов и гонадотропинов в биологических средах, рентгенологическими исследованиями костного возраста.

Для лечения применяются гонадотропины по заместительному принципу, в старшем возрасте (при необходимости) андрогенные препараты под клинико-лабораторным контролем.

Гипогонадизм при гипоталамическом синдроме (при органических поражениях гипоталамуса или гипофиза). Может развиваться после перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний, опухолей и травм гипоталамо-гипофизарной области и возникает в результате снижения или выпадения гонадотропной и других функций аденогипофиза. Клиническое течение сходно с адипозогенитальной дистрофией, однако в отличие от последней имеет место органическое поражение гипофиза или гипоталамуса, оно возникает и проявляется в любом возрасте, в том числе и у взрослых. В этиологии этой формы приобретенного вторичного гипогонадизма лежат возможные внутриутробные инфекции (энцефалит, токсоплазмоз, туберкулезный менингоэнцефалит), вирусная инфекция (грипп, скарлатина и др.), травматические повреждения черепа (в том числе родовые травмы), опухоли гипофиза (хромофобные аденомы, кисты, глиомы, гли-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

осаркомы) или опухоли серого бугра, продолговатого мозга, сдавливающие гипофиз. Поражение может локализоваться также и в медиобазальном гипоталамусе, регулирующем секрецию гонадотропинов. В патогенетические механизмы включается гипофункция гонадотропных, а также тиреотропных и кортикотропных структур. Это обусловливает пониженную функцию соответствующих периферических желез, особенно половых.

Клиническая картина аналогична адипозогенитальной дистрофии, а степень ее выраженности зависит от характера и степени выпадения гонадотропной и других тропных функций гипофиза. После удаления опухоли развивается пангипопитуитаризм. Если патология возникла у взрослого, наблюдается регресс вторичных половых признаков. Симптомы выпадения тропных функций могут появляться постепенно и неодновременно. Иногда первым признаком опухоли гипофиза является снижение половой активности.

Существенным в диагностике, помимо оценки клинических и гормональных показателей, является рентгенография черепа. В случае перенесенного туберкулезного процесса в гипоталамической области выявляются вкрапления петрификатов над турецким седлом. Опухоли дают специфическую рентгенологическую картину. Характер терапии определяется причиной. При опухолях показаны хирургическое вмешательство, лучевая терапия, симптоматическая гормонотерапия. При инфекционных процессах – противовоспалительная терапия. Гормонотерапии гипогонадизма (гонадотропинами и при необходимости – андрогенами) должна сопутствовать терапия ожирения.

Гиперпролактинемический гипогонадизм выделен в отдельную форму центрального гипогонадизма лишь в последние годы с развитием лабораторной радиоиммунологической диагностики в эндокринологии. Синдром лактореи, гинекомастии и гипоплазии яичек у мужчин с аденомой гипофиза известен как синдром О'Коннели. Лакторея у мужчин чаще всего является симптомом пролактиномы гипофиза, редко – последняя не сопровождается лактореей и гинекомастией.

В последние годы особое внимание уделяется существенной роли пролактина в мужском организме, гипо- и гиперпродукция которого отрицательно сказываются на функции генеративной системы. Гиперпролактинемия сопутствует бесплодию и половым расстройствам, а возникающая в пре- и пубертатном периоде ведет к задержке полового развития и гипогонадизму.

Причиной гиперпролактинемии может быть опухоль гипофиза – пролактинома, опухолевые процессы в гипоталамусе (гипоталамическая гиперпролактинемия), нередко гипотиреоз (дисгормональная гиперпролактинемия), крайне редко – болезнь Иценко-Кушинга, применение некоторых лекарственных веществ (лекарственная гиперп-ролактинемия), последствия анатомического разрушения связи между гипоталамическими центрами и гипофизом с выключением механизма, угнетающего факторы ингибирования пролактина. Отсутствие опухолевых процессов в гипофизе при гиперпролактинемии у некоторых больных заставляет предполагать наличие микроаденомы, выделяющей пролактин.

В патогенезе гиперпролактинемического гипогонадизма лежит нарушение под влиянием длительного избытка пролактина секреции и обмена Т, превращения его в ДГТ в предстательной железе и других тканях-мишенях, постепенное подавление секреторной активности интерстициальных эндокриноцитов яичек, а в дальнейшем и нарушение сперматогенеза. Существенным звеном гипоандрогении при пролактинемии является подавление секреции гонадотропинов, в первую очередь ЛГ. Считается, что у бесплодных мужчин с гипогонадизмом и гиперпролактинемией нарушен нервный механизм, регулирующий пульсообразную секрецию гонадотропин-релизинг-гормона.

Гиперпролактинемия, возникающая в детском и подростковом возрасте, ведет к задержке полового развития, недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и сопровождается общими симптомами, возникающими при дефиците Т. Характерна лакторея. Гинекомастия не обязательна. Гиперпролактинемия, возникающая у взрослого, ведет к регрессии первичных, вторичных и третичных половых признаков, развиваются типичные симптомы гипоандрогенизации, различной степени выраженности лакторея, потеря половой активности, бесплодие.

У больных с гипогонадизмом, лактореей необходимо определение уровня пролактина в крови, который может быть увеличен в несколько раз (а при пролактиноме – в сотни раз). Содержание пролактина может быть увеличено при акромегалии, болезни Иценко-Кушинга, некоторых висцеропатиях, в ряде случаев первичного гипогонадизма. Однако это увеличение не бывает таким высоким, как при гиперпролактинемическом синдроме.

Обязательно проведение рентгенографии черепа и исследование полей зрения. Выявление увеличения турецкого седла с резким повышением уровня пролактина свидетельствует об опухоли гипофиза (пролактиноме). Опухоль гипофиза ведет к сужению полей зрения.

В диагностике гиперпролактинемии существенную роль играет подробный анамнез: предшествующие заболевания и характер лечения. Препараты, способствующие развитию гиперпролактинемии, следующие: антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин), гипотензивные средства (резерпин, метилдофа), группа фенотиазина (аминазин, галоперидол).

Метод лечения определяется причиной возникновения гиперпролактинемического гипогонадизма. При лекарственной гиперпролактинемии снижаются дозы или отменяются препараты, вызвавшие патологию, назначается парлодел (бромкриптин), метерголин, перголид, L-ДОФА под контролем уровня пролактина в плазме крови по 2–4 таблетки в сутки с предварительной проверкой на переносимость препарата (1/2 таблетки на ночь) и при условии снижения под его влиянием уровня пролактина. При выраженных явлениях гипогонадизма полезно одновременное применение ХГЧ или андрогенов. Обычно у больных восстанавливается половая активность и плодовитость. При гиперпролактинемии, связанной с гипотиреозом, болезнью Иценко-Кушинга, в первую очередь следует лечить основное заболевание. При опухолях гипофиза вначале прибегают к дистанционной лучевой терапии и парлоделу. При отсутствии эффекта, особенно при сужении зрения, показано оперативное удаление опухоли. Возникающие после этого признаки гипопитуитаризма коррегируют заместительной гормонотерапией в соответствии с дефицитом того или иного гормона.

7.3. ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕНОДЕФИЦИТ

Изменения в мужской репродуктивной системе при возрастном андрогенодефиците.

В отличие от женщин, у мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции. Тем не менее, в настоящее время общепризнанно, что у мужчин происходит постепенное снижение уровня половых гормонов (в первую очередь, тестостерона), начало которого приходится на возраст 35–45 лет. По аналогии с прекращением менструаций у женщин – менопаузой – для обозначения снижения уровня половых гормонов у мужчин был введен термин «андропауза». Некоторыми исследователями данный термин отвергается из-за несоответствия явлений, происходящих с возрастом в женском и мужском организме, но сути явлений это, как очевидно, не меняет.

Основное количество (98%) тестостерона в организме мужчин циркулирует в плазме в связанном с белками виде: с альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (сексстероидсвязывающим глобулином – СССГ и тестостеронэстрадиолсвязывающим глобулином – ТЭСГ). Только около 2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме.

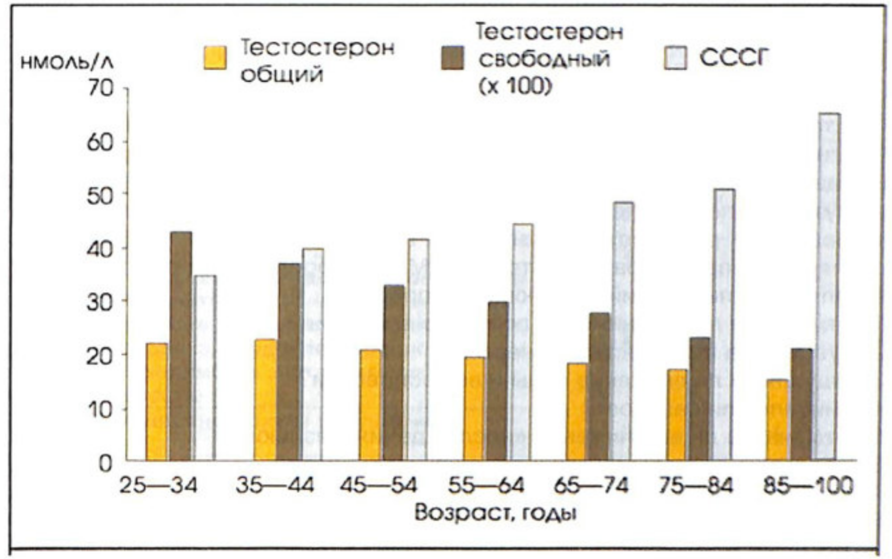
Биологически активными фракциями тестостерона являются свободная и связанная с альбумином.

Предпосылки андропаузы

Отмечено, что после 35–40 лет уровень тестостерона снижается примерно на 1–2% в год. У мужчин в возрасте 70 лет уровень тестостерона составляет в среднем около 20–30% от нормального уровня гормона для мужчины 20–25-летнего возраста.

- Уровень тестостерона неодинаков у разных людей одного и того же возраста и зависит от многих факторов: образа жизни, наличия сопутствующих заболеваний, вредных привычек, генетических и конституциональных особенностей.
- При наличии хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) уровень тестостерона на 10–15% ниже, чем у здоровых людей того же возраста, при этом скорость снижения уровня тестостерона у них также отличается от таковой в здоровой популяции.
- Основное количество (более 98%) тестостерона циркулирует в плазме в связанном состоянии: до 58–60% – в связи с альбумином, около 40% – в связи с СССГ, и только около 1–2% тестостерона находится в несвязанной, свободной форме. Считается, что биологически активной, или «биодоступной» фракцией тестостерона является свободно циркулирующая фракция, и часть гормона, находящаяся в слабой связи с альбумином, в то время как часть тестостерона, связанная с СССГ, не проявляет своей биологической активности. Доказано, что с возрастом происходит повышение уровня СССГ и, соответственно, количество связанного с ним тестостерона. Таким образом, уровень биологически активного тестостерона снижается в большей степени, чем уровень общего тестостерона. Установлено, что у 50% мужчин в возрасте 45–70 лет уровень биодоступного тестостерона в 1,5–2 раза ниже нормального уровня гормона для мужчин в возрасте 20–30 лет.

- У здорового человека секреция тестостерона имеет выраженный циркадный ритм с максимальными уровнями гормона в ранние утренние часы 5:00–8:00, и минимальные – в 15:00–17:00. С возрастом у многих мужчин суточный ритм секреции тестостерона стерт или отсутствует.
- У многих мужчин с возрастом повышается уровень эстрогенов, что приводит к изменению соотношения андрогены/эстрогены в организме и появлению специфичных для этого симптомов (например, гинекомастии). Относительная гиперэстрогения в пожилом возрасте связана с повышенной ароматизацией андрогенов во внегонадной ткани. В свою очередь, подавление секреции гонадотропинов экстрагландулярно образованными эстрогенами по механизму отрицательной обратной связи приводит к дополнительному уменьшению синтеза тестостерона в яичках.



Клинические проявления возрастного снижения уровня андрогенов

Интенсивность описанных выше изменений при старении подвержена значительным индивидуальным колебаниям. Тем не менее, у большинства мужчин в возрасте 45–60 лет наблюдаются симптомы, характерные для андропаузы.

К ним относятся:

А. Мочеполовые расстройства:
- снижение либидо
- эректильная дисфункция
- расстройства оргазма
- снижение фертильности спермы

Б. Вегетососудистые расстройства:
- внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища
- чувство жара («приливы»)

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- колебания уровня артериального давления
- кардиалгии (боли в области сердца)
- головокружение
- периодически возникающее чувство нехватки воздуха

В. Психоэмоциональные расстройства:

- повышенная раздражительность
- быстрая утомляемость
- ослабление памяти и внимания
- бессонница
- склонность к депрессивным состояниям
- ухудшение общего самочувствия и работоспособности

Г. Соматические расстройства:

- уменьшение количества мышечной массы и силы
- снижение плотности костной ткани
- появление или нарастание выраженности ожирения
- уменьшение количества андрогензависимых волос
- истончение и атрофия кожи, снижение тургора, появление пигментации

Диагностика возрастного андрогенодефицита или андропаузы

В диагностике андропаузы ориентируются в первую очередь на наличие или отсутствие перечисленных выше симптомов. Для облегчения диагностической процедуры разработаны различные анкеты. Одним из наиболее простых и популярных опросников является ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire), включающий следующие вопросы:

1) Отмечаете ли вы снижение полового влечения?
2) Чувствуете ли недостаток энергии?
3) Ощущаете ли снижение силы и выносливости?
4) Снизился ли ваш рост?
5) Отмечаете ли вы снижение «наслаждения жизнью»?
6) Подвержены ли вы грусти и раздражительности?
7) Стала ли ваша эрекция менее сильной?
8) Замечали ли вы в последнее время снижение способностей к занятиям спортом?
9) Ощущаете ли потребность во сне после обеда?
10) Заметили ли вы в последнее время ухудшение работоспособности?

Положительный ответ на 1-й или на 7-й вопрос, а также на любые 3 других позволяют заподозрить дефицит тестостерона. Многие из перечисленных симптомов по отдельности не являются специфичными для гипогонадизма, развившегося в постпубертатном периоде. Схожими признаками могут проявляться самые различные состояния. В частности, с возрастом происходит снижение уровня гормона роста, чем может быть обусловлен комплекс подобных описанным симптомов (ухудшение сна, снижение способности к концентрации, снижение тонуса и толщины кожи, увеличение количества жировой ткани, снижение мышечной массы и силы, уменьшение жизненной энергии, снижение когнитивных функций, памяти).

Для оценки симптомов возрастного андрогенного дефицита используется опросник для оценки андрогенного статуса мужчины.

Таблица 7.3.1

Опросник симптомов старения мужчины (AGM Aging Males Symptoms)

Симптомы	нет	слабые	умеренные	выраженные	очень выраженные
1. **Ухудшение общего самочувствия и общего состояния** (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)	1	2	3	4	5
2. **Боли в суставах и мышечные боли** (боли в нижней части спины, боли в суставах, в пояснице, боли во всей спине)	1	2	3	4	5
3. **Повышенная потливость** (неожиданные/ внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)	1	2	3	4	5
4. **Проблемы со сном** (трудности с засыпанием, на протяжении сна, раннее пробуждение, чувство усталости, плохой сон, бессонница)	1	2	3	4	5
5. Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости	1	2	3	4	5
6. **Раздражительность** (ощущение агрессивности, раздражение по пустякам, уныние)	1	2	3	4	5
7. **Нервозность** (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)	1	2	3	4	5
8. **Тревожность** (приступы паники)	1	2	3	4	5
9. **Физическое истощение/упадок жизненных сил** (общее снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, необходимость заставлять себя проявлять активность)	1	2	3	4	5
10. **Снижение мышечной силы** (ощущение слабости)	1	2	3	4	5
11. **Депрессия** (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)	1	2	3	4	5
12. **Ощущение, что жизненный пик пройден**	1	2	3	4	5
13. **Опустошенность, ощущение, что дошел до ручки**	1	2	3	4	5
14. **Уменьшение роста бороды**	1	2	3	4	5
15. **Снижение способности и частоты сексуальных отношений**	1	2	3	4	5
16. **Снижение частоты наступления утренних эрекций**	1	2	3	4	5
17. **Снижение сексуального желания/либидо** (отсутствие удовольствия от секса, отсутствие желания сексуальных контактов)	1	2	3	4	5
Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие симптомы?		2			

Оценка симптомов андрогенного дефицита: *17–26 баллов – невыраженная симптоматика, 27–36 баллов – слабовыраженная симптоматика, 37–49 баллов – средней выраженности симптоматика, более 50 баллов – выраженная симптоматика.*

Важным этапом диагностики андропаузы является определение уровня тестостерона в плазме крови. Рекомендуется определение уровня общего тестостерона в 8:00–9:00, т.е. во время максимальной концентрации гормона в течение суток. В зависимости от методики определения уровня тестостерона нормальные значения его уровня в крови могут быть различными. Тем не менее, в большинстве случаев уровень тестостерона менее 12 нмоль/л до 45 лет и менее 9 нмоль/л старше 45 лет должен расценивается как явный признак возрастного андрогенодефицита и является показанием к проведению всех дальнейших диагностических этапов. По мнению зарубежных авторов, уровень тестостерона от 7 до 12 нмоль/л считается пограничным между нормальным и патологическим. Тактика диагностического процесса в данном случае определяется наличием или отсутствием клинических проявлений андропаузы.

При обнаружении уровня тестостерона, характерного для мужского гипогонадизма, необходимо определение уровней гонадотропинов и пролактина. В связи с тем, что секреция гонадотропинов осуществляется в импульсном режиме, достоверным считается только двукратное определение уровней ЛГ и ФСГ с интервалом в 15–20 минут. Иногда при обследовании пожилых лиц обнаруживается сниженный уровень гонадотропинов в крови, что также указывает на нарушение механизма отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-яички с возрастом или полной утратой этого механизма. Дифференциальная диагностика возрастного снижения уровня тестостерона у мужчин проводится с наиболее частыми заболеваниями, приводящими к развитию гипогонадизма, как правило еще в пубертатном и в постпубертатном периоде. Как эндокринная, так и экзокринная функции яичек могут быть поражены при различных системных заболеваниях, а также приеме лекарственных препаратов.

Таблица 7.3.2

Наиболее частые соматические заболевания, сопровождающиеся дефицитом тестостерона

Заболевание	Клинические и лабораторные проявления
Заболевания печени	Гинекомастия, уменьшение вторичного оволосения, снижение либидо, ЭД и другие симптомы гипогонадизма; снижение уровня тестостерона, повышение уровня ЛГ, ФСГ, СССГ, Е2; нарушение сперматогенеза
Гемохроматоз	Типичная клиника гипогонадизма; снижение уровней Т, ЛГ, ФСГ, нормальный сперматогенез
Хроническая анемия	Сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ
Хроническая почечная недостаточность	Клиника гипогонадизма может быть умеренно выражена; сниженный уровень Т, повышенный уровень ЛГ, ФСГ
Заболевания спинного мозга	Иногда – гинекомастия; нарушение эякуляции, ЭД; нормальный уровень Т, ЛГ, ФСГ, Е2; олиго-, азооспермия, некроспермия
Тиреотоксикоз	Снижение либидо, ЭД, гинекомастия; повышенный уровень общего Т, СССГ, Е2, ЛГ, ФСГ, сниженный уровень свободного Т
Гипотиреоз	Снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, СССГ; часто – повышенный уровень ПРЛ
Синдром Кушинга	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, Е2, ЛГ, ФСГ, СССГ; нарушение сперматогенеза
Сахарный диабет	ЭД, нормальное либидо (в большинстве случаев); сниженный уровень Т, СССГ, ЛГ, ФСГ
Ожирение	Гинекомастия, снижение либидо, ЭД; сниженный уровень Т, СССГ, повышенный уровень Е2, нормальный или сниженный уровень ЛГ, ФСГ
ВИЧ-инфекция	Гинекомастия, снижение либидо; сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ; нарушение сперматогенеза
Злокачественные опухоли	Сниженный уровень Т, повышенный уровень СССГ, ПРЛ; нарушение сперматогенеза (олигоспермия)
Экстремальные состояния, стресс	Сниженный уровень Т, ЛГ, ФСГ, нарушение сперматогенеза

Сокращения: Т – тестостерон, Е2 – эстрадиол, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ПРЛ – пролактин, СССГ – секс стероид связывающий глобулин, ЭД – эректильная дисфункция.

Таблица 7.3.3

Некоторые лекарственные препараты, вызывающие андрогенодефицитные состояния, расстройства репродуктивной и сексуальной функции у мужчин

Андрогены*	Противоэпилептические средства
Анаболические стероиды	Снотворные препараты
Эстрогены	Антагонисты Н2-рецепторов*
Агонисты и антагонисты ГнРГ	Нейролептики
Глюкокортикоиды*	Антидепрессанты
Препараты тиреоидных гормонов*	Антагонисты дофамина
Антиандрогенные препараты	Противоопухолевые препараты
Ингибиторы 5альфа-редуктазы	Альфа- и бета-адреноблокаторы
Блокаторы стероидогенеза	Противотуберкулезные препараты
Гиполипидемические препараты*	Наркотические средства

** – в дозах, значительно превышающих физиологические, либо при длительном применении*

При диагностике возрастного андрогенодефицитного состояния у мужчин, помимо детального гормонального обследования, обязательным является исследование биохимических показателей крови с определением уровня глюкозы крови, общего белка, билирубина, АЛТ, АСТ, тимоловой пробы, мочевины, креатинина, холестерина и липидного комплекса, а также исследование показателей свертывающей системы (ПТИ, фибриногена), PSA общ. (PSA свободного по показаниям), ОАК, ОАМ и др. по показаниям.

Перед назначением лечения проводится углубленное обследование пациентов согласно разработанному этапному алгоритму, включающему: андрологический осмотр, УЗИ предстательной железы и УЗИ органов мошонки, лабораторное, соматическое обследование мужчин совместно с терапевтами, кардиологами, эндокринологами, а также инструментальные и специализированные методы

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

по показаниям, с целью подбора оптимального лечения и современных препаратов заместительной терапии у мужчин.

Цели лечения. Эффективность проводимой терапии.

Эффективность андрогензаместительной терапии должна оцениваться в первую очередь по динамике клинических проявлений андропаузы. В большинстве случаев эффективность терапии в клинической практике оценивается по субъективным критериям. Показателями эффективности терапии тестостероном и одновременно целями проводимого лечения являются:

- повышение либидо, общей сексуальной удовлетворенности;
- уменьшение выраженности или исчезновение вегетососудистых и психических расстройств;
- при длительном лечении (более 1 года) – повышение плотности костной массы, уменьшение выраженности висцерального ожирения, нарастание мышечной массы;
- лабораторные параметры: повышение уровня гемоглобина или количества эритроцитов, снижение уровня ЛПОНП и ЛПНП при неизмененном уровне ЛПВП.

Несмотря на частый положительный эффект андрогензаместительной терапии, улучшение эректильной функции не должно рассматриваться как цель лечения ввиду ее большей зависимости от состояния периферической нервной системы и сосудов половых органов. Гинекомастия, развившаяся вследствие изменения отношения уровня андрогенов к уровню эстрогенов, редко устраняется при помощи консервативных методов лечения.

На сегодняшний день наиболее используемые и доступные на отечественном рынке препараты:

- для перорального применения – Андриол (Organon, Нидерланды)
- инъекционного применения – Небидо (Bayer, Германия)
- трансдермального применения – Андрогель (Laboratoires Besins International, Франция)

Принципы лечения и диспансерного наблюдения.

Тактика лечения и схема андрогензаместительной терапии подбираются индивидуально для каждого пациента и зависят от клинических проявлений андропаузы, уровня общего или биоактивного тестостерона, а также поставленных целей терапии и возможных побочных эффектов.

Сниженный уровень тестостерона является прямым показанием к назначению андрогензаместительной терапии вне зависимости от выраженности клинических симптомов андропаузы.

При наличии симптомов андропаузы и нормальном уровне тестостерона целесообразно назначение пробного 3-месячного курса андрогензаместительной терапии препаратами короткого действия с последующей оценкой эффективности лечения и решением вопроса о дальнейшей тактике.

Для достижения положительных эффектов влияния тестостерона при соматических проявлениях андропаузы необходимо длительное (более 1 года) проведение лечения.

Противопоказания и побочные эффекты андрогензаместительной терапии.

Одним из наиболее актуальных вопросов андрогензаместительной терапии является вопрос о влиянии экзогенно введенных андрогенов на предстательную железу.

Основным патогенетическим фактором развития ДГПЖ является внутриклеточное повышение активности 5α-редуктазы, приводящее к повышению уровня 5α-ДГТ в клетках предстательной железы, а не повышенный плазменный уровень тестостерона. При применении заместительных доз тестостерона не было отмечено ухудшения показателей урофлуометрии, а также показателей опросников для оценки симптомов ДГЖП Американской Урологической Ассоциации. Таким образом, считается, что ДГПЖ не является противопоказанием к назначению андрогензаместительной терапии.

Доказанный рак предстательной железы является абсолютным противопоказанием к назначению андрогензаместительной терапии, а выявление рака при лечении – показанием к прерыванию лечения.

В связи с тем, что все пациенты, получающие андрогензаместительную терапию, проходят обязательное скрининговое исследование на наличие рака предстательной железы минимум 2 раза в год, у них имеется большая вероятность выявления рака на ранних и, таким образом, курабельных стадиях.

Терапия тестостероном часто приводит к повышению гематокрита выше физиологических значений из-за постоянной стимуляции эритропоэза. Рекомендуется снижение дозы препарата при достижении показателей гематокрита выше 51% и отмена препарата при показателях более 54%.

Диспансерное наблюдение

Обязательным требованием при назначении заместительной терапии тестостероном мужчинам является четко организованное диспансерное наблюдение.

Оно преследует определенные цели:

- оценить достаточность дозы и правильный подбор препарата, запланировать дальнейший прием препарата (способ введения, кратность, и т.д.);
- оценить наличие и степень выраженности побочных и нежелательных эффектов.

На первом году приема заместительной терапии необходимо обследование 2–3 раза в год, далее 2 раза в год. Прием препаратов заместительной терапии может назначаться на длительный срок при отсутствии побочных действий и сохраненной чувствительности к препаратам и, как следствие, выраженной положительной динамике в лечении.

План обследования при диспансерном наблюдении и оценке эффективности и побочных эффектов андрогензаместительной терапии.

Расспрос – субъективная оценка пациентом:

- психоэмоционального статуса: общего самочувствия, настроения, степени раздражительности, работоспособности, качества сна;
- половой функции (может быть оценена с помощью специальных опросников): либидо, эректильной функции, общей сексуальной удовлетворенности;
- вегетативной симптоматики: потливости, приливов жара, сердцебиения, головокружения, одышки;

- соматического статуса: мышечной массы и силы, количества жировой клетчатки;
- побочных эффектов терапии: частоты, длительности, затруднения при мочеиспускании, никтурии; апноэ во сне (храп, задержка дыхания); повышения артериального давления, объема диуреза.

Физикальное обследование:

- оценка количества мышечной массы, жировой ткани (расчет индекса массы тела, отношения объема талии к объему бедер), степени гинекомастии;
- измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления;
- пальцевое исследование предстательной железы; наличие периферических отеков.

Лабораторное и инструментальное обследование:

- общий анализ крови (количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрита);
- липидный спектр крови (уровень общего холестерина, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП, ЛПВП);
- уровень простатического специфического антигена (ПСА);
- ТРУЗИ предстательной железы;
- По показаниям: урофлуометрия, прицельная биопсия (при подозрении на рак простаты).

7.4. МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

Около 15% супружеских пар при попытке забеременеть в первый же раз терпят неудачу. Большинство врачей ставит диагноз первичного бесплодия в случаях, когда беременность не наступает в течение одного года регулярной половой жизни без контрацепции. По статистике у 80–85% супружеских пар зачатие происходит в течение 12 месяцев половой жизни без контрацепции, а ситуации, когда беременность за этот период времени не наступила, расцениваются как возможное бесплодие, и пациентам рекомендуется обследование. Данные, полученные за последние 20 лет, показывают, что приблизительно в 30% случаев возникновения проблем с зачатием играет роль только мужской фактор и примерно в 20% нарушения обнаруживаются как у мужа, так и у жены. Таким образом, мужской фактор, хотя бы частично, играет роль в 50% случаев бесплодия.

Патология гипоталамической области

Синдром Каллмана *(см. выше)*

Фертильный евнух «Fertile eunuch» – патология, связанная с изолированной недостаточностью ЛГ гипофиза. Для пациентов характерно евнухоидное телосложение с различной степенью выраженности вирилизации и гинекомастии; крупные размеры яичек и снижение количества сперматозоидов в сперме. Содержание ФСГ в плазме крови в норме, в то время как уровень и ЛГ, и тестостерона снижен. Причина заболевания в частичном дефиците гонадотропинов, при котором сохраняется адекватная стимуляция ЛГ синтеза тестостерона и происходит запуск сперматогенеза, но уровень тестостерона недостаточен для формирования вторичных мужских половых признаков.

Изолированная недостаточность ФСГ встречается редко. Типично нормальное развитие вторичных половых признаков по мужскому типу, нормальные размеры яичек и базальные уровни ЛГ и тестостерона. Сперма содержит от 0 до нескольких сперматозоидов. Уровень ФСГ в плазме крови низкий и не отвечает на стимуляцию ГнРГ.

Врожденный гипогонадотропный синдром характеризуется вторичным гипогонадизмом и множественными соматическими нарушениями. Синдром Прадера-Вилли проявляется гипогонадизмом, мышечной гипотонией у новорожденных, ожирением. Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется олигофренией, пигментным ретинитом, полидактилией и гипогонадизмом. Оба синдрома связаны с нарушением выработки гипоталамусом ГнРГ.

Патология гипофиза

Гипофизарная недостаточность может быть следствием опухолей, кровоизлияний, носить ятрогенный характер вследствие оперативных вмешательств или облучения при инфильтративных процессах. Если нарушения функции гипофиза возникают до периода полового созревания, то основные клинические проявления – замедление роста, связанное с недостаточностью функции надпочечников и щитовидной железы. Гипогонадизм, встречающийся у взрослых мужчин, как правило, развивается вследствие опухоли гипофиза. Жалобы на импотенцию, снижение либидо, бесплодие могут возникать за несколько лет до появления симптомов роста опухоли (головные боли, нарушения зрения, снижение функции щитовидной железы либо надпочечников). Если мужчина уже достиг нормальной половой зрелости, то, если заболевание не связано с недостаточностью надпочечников, требуется длительный промежуток времени для того, чтобы исчезли вторичные половые признаки. В конечном итоге яички станут мягкими и уменьшенными в размерах. Диагноз устанавливается на основании низкого уровня тестостерона в крови в сочетании со сниженными или находящимися на нижней границе нормы концентрациями гонадотропинов. В зависимости от выраженности снижения функции гипофиза в плазме крови будут снижены уровни кортикостероидов, тироксинсвязывающего глобулина и гормона роста.

Гиперпролактинемия может быть причиной как репродуктивных, так и сексуальных нарушений. Пролактин-секретирующие опухоли гипофиза, от микроаденомы (менее 10 мм) до макроаденомы, могут приводить к уменьшению либидо, импотенции, галакторее, гинекомастии и прекращению сперматогенеза. Пациенты с макроаденомами обычно в первую очередь предъявляют жалобы на нарушение полей зрения и головные боли. В этой ситуации необходимо обследование, включающее компьютерную томографию или МР-сканирование области гипофиза, лабораторное определение гормонов передней доли гипофиза, щитовидной железы, надпочечников. У этих пациентов отмечается сниженный уровень тестостерона крови при снижении или тенденции к нижней границе нормы ЛГ и ФСГ, что отражает неадекватный ответ гипофиза на снижение продукции тестостерона.

Около 80% мужчин, больных **гемохроматозом**, имеют нарушение функции яичек. У этих пациентов гипогонадизм может развиваться вторично на фоне отложения железа в печени или может быть первичным, в результате отложения железа в ткани яичек. Отложения железа при гемохроматозе также обнаружены в гипофизе, делая гипофиз главным источником нарушений.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Что касается роли **экзогенных гормонов**, то опухоли надпочечников, клеток Сертоли, интерстициальных клеток яичек могут образовывать эстрогены. Цирроз печени сопровождается увеличением эндогенных эстрогенов. Прежде всего, эстрогены приводят к подавлению секреции гонадотропинов гипофизом и в результате к развитию вторичной недостаточности яичка. Андрогены также могут подавлять секрецию гипофизом гонадотропинов и способствовать развитию вторичной недостаточности яичек. Использование некоторыми атлетами анаболических стероидов может приводить к временному бесплодию. Увеличение образования эндогенных андрогенов может возникать вследствие андроген-продуцирующей опухоли надпочечников, опухоли яичек, но наиболее частая причина – врожденная гиперплазия коры надпочечников. При ВГКН увеличено образование андрогенов корой надпочечников, что приводит к преждевременному половому созреванию и ненормально большим размерам полового члена. Так как секреция гонадотропинов подавлена, яички не созревают и имеют маленькие размеры. При отсутствии преждевременного полового созревания диагностика чрезвычайно трудна, так как избыточную вирилизацию сложно отличить от нормального сексуально зрелого мужчины. Необходимо проведение тщательного лабораторного обследования. В диагностически установленных случаях ВГКН лечение бесплодия проводится с использованием кортикостероидов. Зачастую врачи используют кортикостероиды в случаях идиопатического бесплодия. Однако если в процессе обследования причина нарушений не установлена, подобная терапия применяться не должна.

Иногда чрезмерное использование глюкокортикоидов при лечении неспецифического язвенного колита, бронхиальной астмы, ревматоидного артрита приводит к снижению сперматогенеза. Возможная причина вторичной дисфункции яичек – подавление секреции ЛГ повышенным уровнем кортизола плазмы. Коррекция избытка глюкокортикоидов сопровождается улучшением сперматогенеза.

Нарушение сперматогенеза возможно вследствие нарушения функции щитовидной железы. **Гипер-** и **гипотиреоз** могут влиять на сперматогенез. Гипертиреоз влияет как на работу гипофиза, так и на яички, изменяя секрецию рилизинг-гормонов и активизируя конверсию андрогенов в эстрогены в периферических тканях.

Тестикулярные причины бесплодия

- Хромосомные нарушения:
- (Синдром Клайнфельтера, XX синдром (синдром сексуальной реверсии), XYY синдром);
- Синдром Нунан (мужской вариант синдрома Тернера);
- Миотоническая дистрофия;
- Билатеральная анорхия (синдром отсутствия яичек);
- Синдром наличия только клеток Сертоли (аплазия герминогенного эпителия);
- Влияние гонадотоксинов (лекарства, радиация);
- Орхит;
- Травма;
- Системные заболевания:

- (почечная недостаточность, заболевания печени, серповидно-клеточная анемия);
- Нарушения синтеза или эффекта андрогенов;
- Крипторхизм;
- Варикоцеле.

Ряд аномалий в структуре соматических хромосом связан с мужским бесплодием. При обследовании 1263 супружеских пар, обратившихся с проблемой бесплодия, в 6, 2% у мужчин были найдены хромосомные нарушения. В подгруппе со сниженным количеством сперматозоидов менее 10 млн/мл процент встречаемости хромосомных нарушений у мужчин возрастал до 11%; а у мужчин с азооспермией частота хромосомных нарушений составила 21%. Однако только в единичных случаях подтвердилась взаимосвязь бесплодия со специфическими хромосомными нарушениями, такими как D-D транслокация, кольцевые хромосомы, реципрокные транслокации и ряд других аберраций. Тем не менее, для исключения аномалий соматических и половых хромосом у мужчин с выраженной олигоспермией или азооспермией должно проводиться цитогенетическое обследование.

Синдром Клайнфельтера *(см выше)*

Частота синдрома XYY примерно равна частоте синдрома Клайнфельтера. Фенотипические проявления **XYY синдрома** сходны с синдромом Клайнфельтера, но более вариабельны. Показатели спермы у этих мужчин варьируют от нормальных до азооспермии. Для пациентов характерен чрезмерно высокий рост и угревая сыпь; в большом проценте случаев наблюдается антисоциальное поведение. Уровень ЛГ и тестостерона у большинства пациентов в норме, а уровень ФСГ зависит от степени повреждения герминогенных клеток. Метода лечения бесплодия не существует.

У пациентов с **миотонической дистрофией** отмечается нарушение расслабления мышц после начального сокращения. Основные клинические проявления также включают помутнение хрусталика, лобное облысение и атрофию яичек. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и его проявления вариабельны. Хотя в 80% случаев будет равиваться атрофия яичек, период полового созревания, как правило, протекает без особенностей, а повреждение яичек развивается позже во взрослом возрасте. При этом функция клеток Лейдига остается нормальной и гинекомастия не наблюдается.

Гонадотоксины такие, как **лекарства** и **радиация** могут оказывать повреждающий эффект на герминогенный эпителий, т.к. герминогенный эпителий – это быстро делящаяся ткань, а процесс деления клеток наиболее чувствителен к повреждающему воздействию. Химиотерапия рака обладает дозозависимым эффектом на герминогенный эпителий. В период, предшествующий половому созреванию, зачатковый эпителий яичек более устойчив к токсическому воздействию лекарств, чем во взрослом возрасте. Алкилирующие препараты, применяемые в химиотерапии, такие как хиромантин, циклофосфамид, обладают токсическим повреждающим действием на яички. У ряда пациентов до начала химиотерапии возможно проведение криоконсервации спермы. Ципротерон, кетоконазол, спиронолактон, алкоголь способствуют нарушению синтеза тестостерона. Циметидин – антагонист тестостерона – блокирует периферическое действие тестостерона в тканях-мишенях. Частые побочные эффекты – гинекомастия и

снижение количества сперматозоидов. Наркотические препараты, такие как марихуана, героин, метадон приводят к более низкому уровню тестостерона в плазме без сопутствующего повышения уровня ЛГ. Это указывает как на нарушения центрального генеза, так и нарушения на уровне яичек. Обнаружено ослабление функции яичек под влиянием некоторых пестицидов, например, дибромохлорпропана. К радиации особенно чувствительны клетки герминогенного эпителия, в то время как клетки Лейдига относительно устойчивы. Облучение в дозе менее 600 рад приводит к обратимому повреждению клеток яичек. При более высоких уровнях облучения более вероятно возникновение стойких нарушений. Восстановление сперматогенеза может занять 2–3 года даже у мужчин, подвергшихся низким дозам облучения. Повышенный уровень ФСГ отражает ослабление сперматогенеза. При восстановлении функции яичка уровни ФСГ возвращаются к норме.

У 15–20% взрослых мужчин заболевание эпидемическим паротитом может привести к развитию **орхита**, как правило, одностороннего. Двусторонний орхит встречается приблизительно в 10% случаев. В течение от 1 до 6 месяцев, либо в течение нескольких лет после заболевания может развиться атрофия яичек. Нормальные показатели спермы восстанавливаются менее, чем у 1/3 мужчин.

Особенность анатомического расположения яичек ставит их в положение легко травмируемых органов с последующим развитием атрофии. Повреждение ятрогенного характера возможно при нарушении кровотока в яичках, либо повреждении семявыносящего протока при проведении операций на паховой области.

Такие системные заболевания, как **почечная недостаточность**, сопровождаются у мужчин снижением либидо, импотенцией, нарушением сперматогенеза, гинекомастией. Уровни ЛГ и ФСГ повышены, а уровень тестостерона снижен. Причина развития гипогонадизма при уремии многофакторна. У каждого четвертого пациента с уремией обнаруживается повышение уровня пролактина. Дополнительный вклад может вносить избыток эстрогенов. Прием гипотензивных лекарственных средств, уремическая нейропатия также могут играть роль в развитии импотенции и гипогонадизма. После удачной трансплантации почки течение уремического гипогонадизма улучшается. У большого процента мужчин с **циррозом печени** наблюдается атрофия яичек, импотенция и гинекомастия. Уровень тестостерона снижен, а уровень эстрадиола повышен вследствие одновременного уменьшения синтеза андрогенов в печени и увеличения периферической конверсии в эстрогены. При относительно низком уровне тестостерона сыворотки крови отмечается умеренное повышение ЛГ и ФСГ. Также к снижению уровня тестостерона крови приводит употребление алкоголя вследствие подавления синтеза тестостерона в яичках. Для большинства мужчин с **серповидно-клеточной анемией** характерны признаки гипогонадизма. Хотя уровни ЛГ и ФСГ могут быть различными, уровень тестостерона снижен. Гипогонадизм при серповидноклеточной анемии, вероятно, развивается вторично по отношению к яичковым и гипоталамо-гипофизарным нарушениям.

Редкие наследственные нарушения ферментов, участвующих в синтезе тестостерона, сопровождаются неадекватной вирилизацией, обнаруживающейся при рождении в виде гермафродитизма. Отдельные формы **андрогенной резистентности** приводят к недостаточной маскулинизации, бесплодию и развитию у мужчин половых признаков по женскому типу. Диагноз ставится на основании обнаружения ненормальных рецепторов к андрогенам в культуре фибробластов

кожи половых органов. Интересно, что уровень тестостерона и ЛГ повышен. Диагностика этих нарушений дорогостоящая, а эффективных методов лечения бесплодия не существует.

Крипторхизм встречается у 0, 8% взрослых мужчин. Морфологические изменения в неопустившихся яичках начинают развиваться после 2-летнего возраста. Несмотря на профилактическое проведение орхидопексии, пациенты, страдающие односторонним крипторхизмом, имеют сниженный потенциал фертильности. Наблюдения показывают, что у пациентов с крипторхизмом встречается дисгенезия не только неопуствшегося, но и нормального яичка. Особенно сильно качество спермы нарушено у мужчин с двусторонним неопущением яичек. Хотя базальные уровни ЛГ, ФСГ и тестостерона могут быть нормальными, ответ ЛГ и ФСГ на стимуляцию ГнРГ повышен, что может отражать нарушение тестикулярной функции.

Варикоцеле мошонки – одна из наиболее частых находок у мужчин, обратившихся с проблемой бесплодия. Причина возникновения варикоцеле – нарушение оттока крови вследствие неполноценности или отсутствия клапанов семенных вен. Такой дефект клапанного аппарата в сочетании с продолжительным вертикальным ходом внутренней семенной вены слева приводит к более частому формированию левостороннего варикоцеле (90%). Внутренняя семенная вена справа имеет более наклонный ход, в связи с чем варикоцеле справа обычно не определяется. Возникновение одностороннего, расположенного справа варикоцеле может быть следствием венозного тромбоза, опухоли или **situs inversus**. Исследования с использованием современных диагностических методов показывают встречаемость двустороннего варикоцеле более, чем в 40% случаев. Среди взрослых мужчин распространенность варикоцеле составляет около 21%, а в группе мужчин, страдающих бесплодием, эта цифра возрастает до 40%. Примерно у 50% мужчин с варикоцеле обнаруживается ухудшение качества спермы, хотя также у многих мужчин фертильность спермы сохранена. Предполагаются следующие механизмы нарушения сперматогенеза у мужчин с варикоцеле:

1. повышение температуры в яичках вследствие стаза венозной крови;
2. ретроградное поступление токсических метаболитов из надпочечников и почек;
3. застой крови с развитием гипоксии герминогенного эпителия; и
4. изменения в функционировании гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси.

Полученные за последнее время результаты экспериментальных исследований подтверждают взимосвязь увеличения кровотока, повышения температуры в яичках и нарушения сперматогенеза.

К сожалению, 25–40% мужчин с бесплодием ставится диагноз идиопатического мужского бесплодия, когда причину установить не удается. По мере совершенствования наших знаний о физиологии мужской репродуктивной системы группа пациентов с необъяснимым бесплодием постепенно будет уменьшаться.

Посттестикулярные причины бесплодия

Нарушения транспорта спермы:

- Врожденные нарушения;
- Приобретенные нарушения;
- Функциональные нарушения;

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

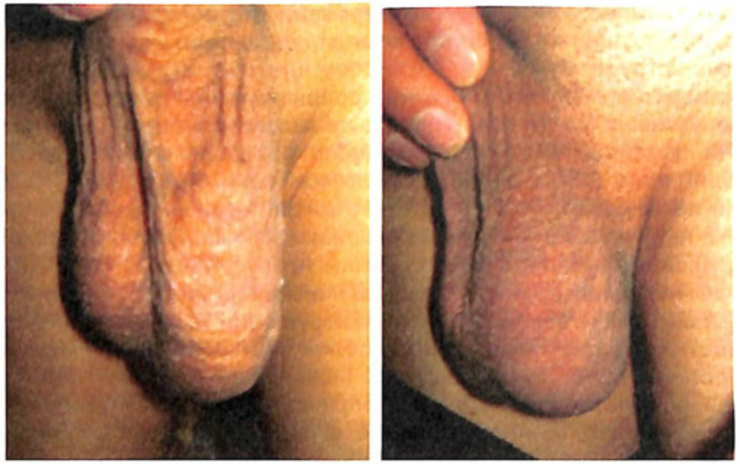


Рис. 7.3.1. Пациент А. Диагноз: Варикоцеле слева III степени. Снимки до и после операции.

Нарушения подвижности или функции сперматозоидов:
- Врожденные нарушения хвостовой части сперматозоидов;
- Нарушение созревания сперматозоидов;
- Иммунологические нарушения;
- Инфекции.

7.5. СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ. НАРУШЕНИЯ ТРАНСПОРТА СПЕРМЫ

Врожденные аномалии транспорта спермы всречаются достаточно редко и обусловлены отсутствием или атрезией участков канальцевой системы мужского репродуктивного тракта. У мужчин с фиброзом мочевого пузыря повышена частота врожденного недоразвития или отсутствия основной части придатка яичка, семявыносящего протока и семенных пузырьков. Отсутсвие семенных пузырьков всегда сопровождается азооспермией, нарушением коагуляции спермы при эякуляции и отсутствием в сперме фруктозы. При синдроме Янга, связанном с легочной патологией, ультраструктура ресничек нормальна, но отток спермы из эпидидимиса затруднен по причине сгущения спермы, что приводит к азооспермии.

Приобретенные нарушения транспорта спермы, как правило, связаны с бактериальными инфекциями, приводящими к развитию острого или хронического воспаления в эпидидимисе с последующим образованием рубцовой ткани и обструкцией. Помимо вазэктомии, случайная перевязка семявыносящего протока возможна при оперативном лечении паховых грыж, орхидопексии и даже во время варикоцельэктомии.

Функциональная обструкция транспорта спермы возникает в результате нарушения иннервации при травме симпатических нервов во время оперативного удаления забрюшинно расположенных лимфатических узлов или при операциях на органах малого таза. Нарушение иннервации может стать причиной недостаточного сокращения семявыносящего протока с последующей недостаточностью эмиссии, а также нарушению сокращения шейки мочевого пузыря в период эякуляции и, как следствие, – ретроградной эякуляции. Повреждение спинного мозга может приводить к пара- и тетраплегиям с последующей эректильной дисфункцией и нарушением эмиссии и эякуляции. Нарушать работу симпатической нервной системы могут многие лекарственные препараты, такие как транквилизаторы, антидепрессанты, гипотензивные лекарственные средства.

Нарушение подвижности и функции сперматозоидов

Нарушение подвижности и функции сперматозоидов развивается вторично вследствие врожденных дефектов хвостовой части сперматозоидов, нарушения процесса созревания сперматозоидов, иммунологических нарушений. Синдром цилиарной дискинезии – группа заболеваний, характеризующихся неподвижностью, либо ухудшением подвижности сперматозоидов, например, синдром Картагенера. При этих заболеваниях результаты биопсии яичек в норме, количество сперматозоидов в сперме в перелах нормы, но подвижность сперматозоидов либо значительно снижена, либо сперматозоиды неподвижны. Ультраструктурные дефекты, приводящие к неполноценности как ресничек, так и сперматозоидов, можно заметить только при электронной микроскопии. Дефекты, лежащие в основе синдрома цилиарной дискинезии, включают в себя отсутствие динеиновых ручек, короткие или отсутствующие радиальные связи без центрального чехла и отсутствие центральных микротрубочек. Нарушение подвижности сперматозоидов также може быть связано с недостаточностью белка карбоксиметилазы в хвостовой части сперматозоида.

Нормальное число, но сниженная подвижность сперматозоидов может наблюдаться после вазэктомии вследствие **дисфункции эпидидимиса**. Хроническое повышение внутриканальцевого давления, возникающее после вазэктомии, может оказывать негативный эффект на эпидидимис – сперматозоиды не могут пройти нормальные этапы созревания и приобрести подвижность. Нарушение гемато-тестикулярного барьера в результате инфекции, травмы или операции сопровождается сенсибилизацией организма антигенами сперматозоидов. **Антиспермальные антитела** играют роль в развитии бесплодия у 3–7% бесплодных мужчин. Иммунные нарушения обычно не являются абсолютной причиной бесплодия у пациента, но могут способствовать снижению фертильности спермы.

Инфекции. Высокие концентрации грам-отрицательных бактерий, таких как **E. coli**, в сперме могут приводить к снижению подвижности сперматозоидов. Урогенитальные инфекции, такие, как хламидиоз, уреаплазмоз, микоплазмоз, редко становятся причиной бесплодия. Исследования, проведенные как у животных, так и у человека, не дали убедительных данных в пользу необходимости проведения культуральных бактериологических исследований или эмпирической антимикробной терапии у бессимптомных бесплодных мужчин.

Половая дисфункция была отмечена у 20% бесплодных мужчин. Снижение сексуального влечения, эректильная дисфункция, преждевременная эякуляция – потенциально корригируемые причины репродуктивных неудач. Снижение либидо и эректильная дисфункция может быть следствием низкого уровня тестостерона, связанного с органической патологией.

Диагностические тесты. Спермограмма.

Несмотря на то, что анализ спермы не является тестом на фертильность, тщательно проведенное исследование позволяет оценить функциональное состояние гормональной регуляции, сперматогенез и проходимость репродуктивного тракта.

Таблица 7.4.1

Стандартные значения анализа спермы в соответствии с критериями ВОЗ 1999*

Объем	≥ 2.0 мл
pH	7.0 – 8.0
Концентрация сперматозоидов	≥ 20 миллионов/мл
Общее количество сперматозоидов	≥ 40 миллионов/эякулят
Подвижность	≥ 50% сперматозоидов с поступательным движением или 25% с быстрым поступательным движением в течение 60 минут после семяизвержения
Жизнеспособность	> 50% сперматозоидов
Морфология	≥ 14 % сперматозоидов нормальной формы*
Лейкоциты	< 1 миллиона/мл
Иммунный тест (IBT)	< 50% сперматозоидов с адгезированными частицами
MAR-тест**	< 50% сперматозоидов с адгезированными частицами

** ВОЗ 2000 (1)*
*** Оценка в соответствии с критериями Крюгера и Менкфельда*
† IBT=иммуносферный тест
‡ MAR=смешанная антиглобулиновая реакция

Единственный истинный показатель фертильности – это наступление беременности и этот феномен связан с состоянием супружеской пары в целом. Необходимо иметь в виду, что границы нормальных показателей спермограммы сложно определить у фертильных мужчин в их репродуктивный период.

Клинические исследования пациентов с бесплодием позволили установить «границы нормы», ниже которых шансы наступления беременности уменьшены. Эти границы не абсолютны, т.к. у некоторых фертильных мужчин параметры спермы могут быть ниже установленных границ нормы. И наоборот, мужчины, обратившиеся с проблемой бесплодия при стандартных методах обследования могут иметь нормальные показатели спермограммы, т. к. стандартное обследование не позволяет оценить функциональные способности сперматозоидов. При проведении спермограммы настоятельно рекомендуется пользоваться «Лабораторным руководством по анализу спермы человека и исследованию взаимодействия спермы с шейкой матки» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Большинство специалистов исследуют, по крайней мере, три образца спермы, показатели которых отличаются друг от друга в пределах 20%, прежде, чем сделать заключение о состоянии спермы. Для анализа лучше всего использовать образец спермы, полученный методом мастурбации после 2–3 дней воздержания от половой жизни. Исследование образца должно быть проведено в течение 1–2 часов после получения. Также для анализа можно, но менее желательно, использовать образцы спермы, полученные методом coitus interruptus или из силиконового презерватива, не содержащего спермициды. Поэтому лучше всего, если образцы спермы бывают получены непосредственно в месте проведения исследования. Помимо погрешностей при проведении исследования в лаборатории, в разных образцах спермы, полученных от одного и того же мужчины, такие показатели, как плотность, подвижность и морфология сперматозоидов, могут варьировать. Во многом на такой разброс показателей влияет длительность периода воздержания. С каждым дополнительным днем воздержания (до 1 недели) объем семени увеличивается на 0, 4 мл, концентрация сперматозоидов на 10–15 миллионов, а общее количество сперматозоидов на 50–90 млн. Подвижность и морфология сперматозоидов не изменяется в течение 5–7 дней воздержания, но при более длительном периоде отмечается снижение подвижности сперматозоидов. Интерпретация результатов спермограммы должна учитывать различия между разными образцами.

Гормональные исследования

Определение уровня ФСГ проводится при азооспермии, уровня пролактина – при олигоспермии, снижении либидо и потенции. У больных с высоким уровнем ФСГ и азооспермией можно предположить выраженное поражение ткани яичек. При нормальном уровне ФСГ и азооспермии, как правило, наблюдается непроходимость семявыносящего протока. При гиперпролактинемии следует исключить аденому гипофиза, синдром пустого турецкого седла или функциональную гиперпролактинемию.

Посткоитальная проба Симса-Хунера проводится для определения числа и подвижности сперматозоидов в цервикальной слизи. Пробу нецелесообразно проводить, если выявлена азо- или олигоспермия. Эту пробу проводят за 24–36 ч до предполагаемой овуляции, при этом оценивают не только подвижность сперматозоидов, но и качество цервикальной слизи. Большинство авторов полагают, что перед посткоитальной пробой партнеры должны воздерживаться от половой жизни 2–3 дня. Продвигающиеся вперед сперматозоиды могут быть обнаружены в цервикальной слизи в пределах 10–150 мин после полового сношения. Поэтому оптимальный интервал до проведения пробы должен составлять 2,5 ч. Затем наблюдается прогрессирующее уменьшение числа сперматозоидов. Забор цервикальной слизи производится пипеткой. Если при нормозооспермии в каждом поле зрения можно увидеть 10–20 продвигающихся сперматозоидов, то цервикальный фактор как причину бесплодия можно исключить.

Проба на проникновение сперматозоидов в цервикальную слизь производится двумя способами.

1. На предметное стекло помещают каплю цервикальнои слизи и раздавливают покровным стеклом. У края покровного стекла на расстоянии 2 мм помещают каплю спермы. Капиллярные силы затягивают сперму под покровное стекло. Область контакта слизи и спермы рассматривают под микроскопом и оценивают активность проникновения спермы в цервикальную слизь. 2. Проба в капилляре: стеклянные капилляры в специальном измерительном приборе заполняют цервикальной слизью и опускают одним концом в резервуар со спермой. Под микроскопом оценивают расстояние миграции сперматозоидов, плотность проникновения и длительность продвижения сперматозоидов.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Проба контакта спермы с цервикальнои слизью (проба Кремера) проводится для выявления локальных антител у партнеров (в цервикальном канале или на сперматозоидах). При контакте спермы и цервикальной слизи под микроскопом вместо продвижения спермы отмечают феномен дрожания, колебания, подергивания сперматозоидов. Феномен объясняется склеиванием антител (предположительно иммуноглобулинов А) спермы с гликопротеиновыми нитями.

Лечение

Терапевтические возможности для лечения мужского бесплодия ограничены. Это результат недостаточно изученных патофизиологических механизмов бесплодия. Для мужчин с точно не установленной причиной бесплодия существуют неспецифические методы лечения, включающие кломифен, тамоксифен, местреролон, тестостерон с целью ребаунд-эффекта, гонадотропины, калликреин. Ни один из этих методов лечения не имеет четкого контроля эффективности. Даже эффективность давно применяемого оперативного лечения варикоцеле точно не установлена. Развитие рентгенологии позволяет лечить варикоцеле, используя технику чрескожной ретроградной флебографии и эмболизации сосуда. У небольшого числа пациентов с гонадотропной недостаточностью сперматогенез может быть стимулирован с помощью ХГ, человеческого менопаузального гонадотропина или люлиберина, вводимого с помощью специального насоса в пульсирующем режиме каждые 2 ч. Подобное лечение проводят в течение 6 мес. С помощью микрохирургической техники выполняют эпидидимовазостомию при частичной или полной непроходимости. Широко используют глюкокортикоиды при наличии антиспермальных антител и бесплодия. При воспалительных процессах особенно важно проводить эффективное противовоспалительное лечение одновременно обоих супругов с повторным бактериологическим контролем.

Если же проводимое лечение неэффективно, женщине показана искусственная инсеминация спермой донора. При комбинации бесплодия у мужа и жены рекомендуются экстракорпоральное оплодотворение и трансплантация эмбриона. Успех этих методов гарантировать весьма трудно, поэтому следует решать вопрос о взятии ребенка на воспитание.

Прогноз при мужском бесплодии сложен. Обследование и лечение мужчин с бесплодием проводится у уролога, андролога, сексопатолога.

7.6. КРИПТОРХИЗМ

Общие сведения о крипторхизме.

Клинически термин «крипторхизм» (kryptos-скрытое, orchis-яичко) является синонимом термина «неопустившиеся яички», который в свою очередь определяет то, что яички при внутриутробном развитии плода не спустились до своего нормального положения на дне мошонки. В понятие «крипторхизм» входят различные виды эктопии яичек, незавершенное опускание (когда яичко расположено высоко в мошонке).

Аномалия бывает односторонней (kryptorchismus unilateralis) и двусторонней (kryptorchismus bilateralis). В норме яичко опускается в мошонку на 9-м месяце внутриутробного развития. Незавершённое опущение яичка у новорождённых в большинстве случаев ликвидируется в первые недели жизни ребёнка. До 1 года самостоятельное опущение яичка отмечается ещё у 70% детей с крипторхизмом.

После 1 года возможность самостоятельного перемещения яичек в мошонку существует до периода половой зрелости. Частота встречаемости крипторхизма – 10–20% у новорождённых. У недоношенных детей больше случаев крипторхизма, чем у детей родившихся в срок.

Этиология, патогенез, классификация

Причины крипторхизма

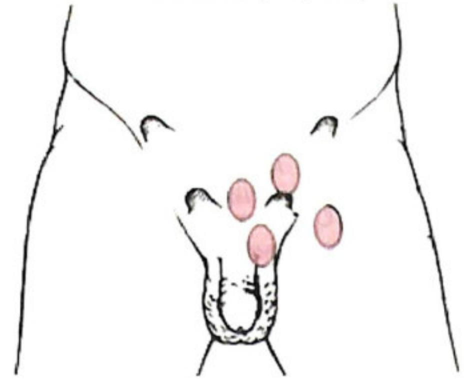
Эндокринный фактор: гормональный дисбаланс у беременных женщин, нарушение функции яичек, щитовидной железы, гипофиза эмбриона способны вызвать задержку опущения яичек в мошонку (чаще при двустороннем крипторхизме);

Механические факторы: узость пахового канала; отсутствие туннеля в мошонку; укорочение семенного канатика, влагалищного отростка брюшины, сосудов, питающих яичко; недоразвитие направляющей связки; перитонеальные сращения в области внутреннего отверстия пахового канала и др.;

Генетические аспекты: в ряде случаев найдена мутация гена GTD (306190, Xp21).

В процессе роста и развития мужские половые железы претерпевают в эмбриогенезе значительные изменения в своем положении: они опускаются от места первичной закладки в поясничной области через переднюю брюшную стенку в мошонку. Этот сложный и длинный путь опускания является основной предпосылкой возникновения аномалий положения яичка. На одном из этапов своего нормального пути от нижнего полюса почки до входа в мошонку яичко может задержаться. Это состояние обозначается как незавершенное опускание или задержка яичка (retentio testis).

Варианты расположения яичка в брюшной полости при крипторхизме



Различают две основные формы задержки яичка: брюшную, когда яичко остается в пределах брюшной полости (retentio testis abdominalis), и паховую, когда яичко задерживается в паховом канале или у его поверхностного кольца (retentio testis inguinalis). Наряду с задержкой яичка встречается и другая, более редкая аномалия его положения, связанная с неправильно закончившим-

ся процессом опускания. При этой аномалии яичко уклоняется от нормального пути и по выходе из поверхностного пахового кольца может, повернувшись кверху, располагаться на апоневрозе наружной косой мышцы живота недалеко от поверхностного пахового кольца – паховая эктопия (ectopia testis inguinalis). В отдельных случаях яичко, уклонившееся от обычного пути опускания, располагается под кожей лобка (ectopia pubis), под кожей бедра (ectopia femoralis), под кожей промежности (ectopia perinealis), либо, встретив препятствие у глубокого пахового кольца, опускается в таз (ectopia pelvina). Gohrbandt (1938) дал четкое описание своеобразной разновидности крипторхизма, при которой яичко, проделавшее нормальный процесс своего опускания, снова периодически возвращается на более или менее продолжительный срок в брюшную полость или высоко в паховый канал. Этот вид аномалии положения яичка Gohrbandt назвал псевдоретенцией (pseudoretentio testis). Впоследствии в литературе появились и другие термины (testis flottans, testis migrans), из которой наибольшее распространение получили «ретрагированное яичко», «псевдокрипторхизм», «ложный крипторхизм».

В этиологии и патогенезе крипторхизма наряду с концепцией анатомо-механического порядка значительное место занимают теории гормональной недостаточности. Если односторонняя паховая ретенция и разные виды эктопии яичек имеют в своем генезе ана- томо-механические причины, то при двусторонних абдоминальных задержках (так называемом истинном крипторхизме) причиной являются гормональные и наследственно-биологические факторы наряду с первичным дефектом эмбриональных закладок. Эндокринные причины дистопии яичек сложны и разнообразны. Они состоят или в недостаточной секреции гонадотропного гормона передней доли гипофиза, или в недостаточной реакции яичек на стимуляцию гипофизом.

При первичной эмбриональной аплазии яичка (первичной аплазии герминативного эпителия) избыток секреции гонадотропина, не регулируемый аплазированным яичком, вызывает в свою очередь морфологическое изменение в передней доле гипофиза. В результате – нарушение гормональной корреляции, а неполноценные яички, неспособные реагировать на гормональную стимуляцию, не опускаются. В редких случаях сочетания дистопии яичек с diabetes insipidus или с ожирением типа адипозогенитальной дистрофии имеет место гипоталамическая этиология. Установлена также связь задержки миграции и развития яичек на почве тиреоидной недостаточности. Следует отметить, что и в настоящее время недостаточно ясны потенциальные возможности неопустившихся яичек в смысле возрастной границы, когда еще возможна регенерация сперматогенного эпителия после перемещения яичек в мошонку и тем самым ликвидация неблагоприятных физиологических условий. Очевидно, эти возможности не исчерпываются полностью и в период полового созревания.

Классификация крипторхизма

Под истинным крипторхизмом обычно подразумевают абдоминальную задержку гипоплазированных яичек. Гипоплазия может быть результатом герминативного порока развития – первичная или гормонально обусловленная – вторичная. Истинный крипторхизм, как правило, бывает двусторонним и имеет своим фоном более или менее выраженную картину общей эндокринопатии. Это наиболее

сложная форма крипторхизма, представляющая значительныё трудности в распознавании и лечении. Ретрагированное яичко, свободно подвижное (псевдоретенция, или ложный крипторхизм), расположёно в паху и может быть перемещено исследующей рукой путем легкой тракции до корня мошонки, а затем снова ускользнуть в паховый канал. В практическом отношений целесообразно выделить приобретенный крипторхизм, который может явиться следствием травмы, неудачного оперативного вмешательства, ношения бандажа.

Классификация крипторхизма по С.Л. Горелику и Ю.Д. Мирлесу



Данная классификация предусматривает выделение следующих форм крипторхизма:

- паховая или брюшная ретенция – задержка яичка в паховом канале или забрюшинном пространстве;
- крипторхизм в форме эктопии – тестикула локализуется за наружным паховым кольцом на косой мышце живота, на промежности, над лоном и т.п.;
- парадоксальная эктопия – когда оба яичка находятся в одной половине мошонки;
- ложный крипторхизм (псевдоретенция) является следствием высокого кремастерного рефлекса.

Ретроперитонеально расположенные яички – абдоминальные ретенции и тазовые эктопии – можно по праву отнести к так называемому истинному крипторхизму: яички действительно «надежно спрятаны» и клиническим методам обнаружения недоступны. Уточнение диагноза здесь возможно в большинстве случаев лишь при лапаротомии. Среди эктопий следует выделить паховую эктопию, на которую приходится 1/3 всех случаев пахового крипторхизма. Парадоксальная эктопия (ectopia transversa paradoxa), при которой оба яичка расположены в одной половине мошонки и опускаются через один паховый канал, встречается редко и не отражается на состоянии и функции яичек. Случаи ectopia transversa paradoxa не следует относить к крипторхизму, поскольку оба яичка находятся в мошонке.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Клиника крипторхизма

1. Боли

У 60–70% всех больных крипторхизмом наблюдаются тянущие боли в паховой области или чувство неловкости. Это постоянные, нерезкие со своеобразной эмоциональной окраской болевые ощущения. При паховой эктопии яичка тянущие боли бывают иногда при длительном пребывании в положении сидя, что можно объяснить сдавлением яичка в бедренно-паховой складке. В патогенезе болевого синдрома основное значение, по-видимому, имеет фиксированность положения яичка, что не позволяет ему ускользнуть при травме с той степенью легкости, которая присуща мошоночному яичку. Вследствие чего неопущенное яичко более ранимо и по этой причине может быть источником хронического дискомфорта.

2. Вторичные половые признаки

При исследовании больного с крипторхизмом оценка характера и развития вторичных половых признаков позволяет клинически определить функцию яичек, выявить отклонения полового развития и др. Безусловно, необходимо сравнение данных конкретного больного со средней нормой и поправкой на географическую зону, социальную среду и некоторые другие факторы. По Steckel (1957) с некоторыми дополнениями, последовательность появления половых признаков выглядит следующим образом: 10–11 лет – первый рост яичек и пениса, 11 лет – начало оволосения лобка, 12 лет – начало оволосения подмышечных впадин, 13–14 лет – быстрый рост яичек и пениса, субареолярного узла сосков, 14–15 лет – волосы на верхней губе, 15–16 лет – зрелые сперматозоиды, 16–17 лет – волосы на лице и теле, акне, 21 год – остановка скелетного роста. Эти детали в совокупности должны учитываться при оценке динамики соматического развития мальчика в период полового созревания. В оценке морфологических и генитометрических данных принимаются во внимание следующие особенности, характерные для нормального пубертатного периода:

1) изменение морфологической картины яичка наступает за несколько лет до пубертата;

2) увеличение яичек предшествует другим признакам созревания;

3) подозрение на гипогонадизм или евнухоидизм получает основания только в период полового созревания.

Детальный анализ сексуального развития включает время первой эрекции и эякуляции, а также появления вторичных половых признаков и данные полового поведения (сношения, онанизм и др.). При одностороннем крипторхизме пубертатный процесс протекает в нормальных границах и заканчивается до возраста 17 лет. Эти больные показывают нормальное развитие первичных и вторичных половых признаков независимо от фертильности. Поэтому наряду с нормальным развитием половых признаков, экзокринная функция, фертильность страдают у этих больных несравненно больше вплоть до бесплодия. При двустороннем крипторхизме нередко находят скудность волосяного покрова на лице, лобке, расположение волос на лобке по женскому типу, реже встречались другие признаки феминизации (широкий таз, гинекомастия, высокий голос и др.), а также инфантилизм и маловыраженный евнухоидизм.

3. Сопутствующие аномалии

У некоторых больных крипторхизм выступает как одно из многих проявлений расстройств врожденного порядка. В какой мере крипторхизм входит составной

частью в комплекс этих нарушений в качестве непременного атрибута, случайным проявлением из числа множества генетических аберраций или же в других, пока неизвестных нам связях, – все это остается невыясненным. Вот почему необходимо обращать внимание на сочетание крипторхизма с аномалиями. Среди таких аномалий присутствуют: расщелина губы и неба, короткая уздечка языка, врожденный порок сердца, атрезия ануса, пупочная грыжа, фимоз, гипоспадия и многие другие диспластические аномалии.

4. Сопутствующая патология – грыжи, гидроцеле.

5. Осложнения

А) Воспаление

Неопущенное яичко может стать местом воспалительных изменений, как и мошоночное. В порядке казуистики сообщаются эпидидимиты при неопущении яичка неспецифической и специфической природы. Клиническая картина паротитных, гонорейных и другой этиологии орхитов в неопущенном яичке намного тяжелее, чем в эутопичной железе. Клиническая картина гонококкового эпидидимита при неопущении яичка в отсутствие выделений из уретры напоминает симптоматику заворота яичка, осложнений опухоли, ущемленной грыжи.

Б) Ущемление

В числе разнообразных причин болевого синдрома при крипторхизме определенное место занимают эпизоды ущемления неопущенного яичка. Поскольку большинство больных сами вправляют ущемившиеся яичко, число регистрируемых случаев ущемления существенно меньше того, что имеет место в действительности. У некоторой части больных изучение анамнестических сведений позволяет сделать предположительное заключение о бывших в прошлом эпизодах ущемления яичка. Ущемления неопущенного яичка возникают в связи с несоответствием его объема размерам паховых колец и ограниченному диапазону движений. По маршруту движений дистопированного яичка Hosli (1971) выделяет два типа яичек. Первый тип он назвал скользящим яичком, когда оно смещается кверху. Смещаемый книзу тип яичек был назван маятникообразным. Соответственно этим типам яичек различают нисходящее и восходящее ущемление яичка. При нисходящем ущемлении яичко проходит через наружное паховое кольцо наружу, сдавливается и не может пройти обратно вверх. При восходящем, или ретроградном, ущемлении яичко, находящееся вне пахового канала, в результате сильного сокращения кремастера вгоняется в канал, где и ущемляется. Восходящее ущемление бывает намного реже нисходящего.

В) Заворот

Заворот яичка, хотя и не угрожает жизни больного, по остроте клинических проявлений, по своему уничтожающему эффекту на яичко относится к наиболее опасным осложнениям крипторхизма. По существу, имеется перекрут семенного канатика, а не яичка. Если перекрут семенного канатика представляет собой аксиальную ротацию или скручивание канатика вокруг самого себя с внезапной (иногда постепенной) констрикцией кровоснабжения яичку, придатку и окутывающим структурам, то и заворот яичка есть его ротация с тем же результирующим эффектом. 85–90% заворотов яичка возникает у больных юношеского возраста, а в педиатрической практике – у детей младше 2-летнего возраста.

Г) Малигнизация

Считается доказанным ряд положений: 1) неопущенное яичко более склонно к малигнизации, чем мошоночное; 2) чем выше задержано яичко, тем больше

выражена эта склонность; брюшное яичко более подвержено озлокачествлению, чем паховое; 3) операция низведения не предохраняет яичко от малигнизации. Частота малигнизации неопущенных яичек широко варьирует: от 1,5% до 36%. Среди возможных причин малигнизации неопущенного яичка обсуждаются самые разнообразные: 1) влияние окружающей температуры, более высокой, чем в мошонке; 2) роль гипоплазии и атрофии, постепенно нарастающих в неопущенном яичке; 3) гонадная дисгенезия; 4) гормональный дисбаланс; 5) аномалии числа и формы хромосом терминальных клеток и др.

Диагностика крипторхизма

Обследование больных с крипторхизмом, как и при других нозологических формах, должно быть комплексным и включать общесоматическое, урологическое, рентгенорадиологические и др. исследования, в том числе и по возможности специальное генетическое.

Анамнез

Помимо общего, специальный анамнез предполагает уточнение данных перинатального, постнатального, семейного анамнеза. Сбор анамнеза у детей, подростков и юношей необходимо стремиться дополнить подробной беседой с родителями, лучше с матерью.

Яичко, отмеченное полностью опущенным при рождении, обычно остается полностью опущенным. Яички, отмеченные неопущенными позже, обычно составляют разновидность ретрактильности. Практически имеется мало заболеваний, мимикрирующих крипторхизм, объединяемых термином синдром "пустой мошонки". Пустая мошонка может быть результатом: 1) истинно неопущенного яичка; 2) ретрактильного яичка; 3) эктопического яичка; 4) атрофии или отсутствия яичка/яичек. Диагностика крипторхизма имеет в виду: 1) выявить локализацию яичка; 2) дать анатомо-функциональную характеристику неопущенного яичка; 3) попытаться уточнить этиологию и патогенез неопущенного яичка у данного больного.

Эпидемиологическое исследование

Czeizel et al (1981) нашли более высокую частоту рождения детей с крипторхизмом: 1) среди двойней; 2) у родителей с более низким образовательным уровнем; 3) у матерей, занятых малоквалифицированной работой; 4) более частое рождение в марте-мае; 5) у детей с более низкой массой тела при рождении. В связи с этим возникают вопросы о соотношении этих факторов с первопричиной. Во всяком случае, авторы подчеркивают значение сезонных колебаний рождения детей с крипторхизмом, связывая их с длительностью естественного освещения, что в свою очередь влияет на уровни гипофизарных гонадотропинов.

Физикальное исследование

А) Осмотр

Часто достаточно беглого взгляда на мошонку, чтобы установить диагноз аномалии опущения яичек. Но такая "самоочевидность" может оказаться обманчивой, т. к. у 80% мальчиков с подозрением на крипторхизм в действительности обнаруживаются ретрактильные яички. При общем осмотре надо обращать внимание на экстрагенитальные признаки тестикулярной недостаточности. К ним относятся гинекомастия, втянутость сосков, изменения пропорций тела и распределения жира в подкожной клетчатке. Талия обычно расположена высоко, размеры таза больше нормальных (гиноидное телосложение), ноги длиннее нормы (евнухоидное телосложение), отложения жира на бедрах, ягодицах, лобке, груди.

Необходимо с некоторой осторожностью базировать выводы по антропометрическим данным, памятуя, что изменение пропорций тела и перераспределение жира чаще бывают конституционными стигмами, чем признаками выраженной тестикулярной недостаточности. Одним из ценных симптомов в диагностике крипторхизма является признак развития мошонки. На той стороне, где яичко постоянно или время от времени опускалось, мошонка хорошо сформирована, нормального размера. На стороне неопущенного яичка кожа мошонки более гладкая.

Б) Пальпация

При ощупывании мужских половых желез врач быстро получает информацию об изменении их расположения, величине, консистенции. К пальпируемым неопущенным яичкам относятся яички, находящиеся в надмошоночной, выходной позиции, в паховом поверхностном кармане. Пальпация неопущенного яичка предполагает не только определение размеров, консистенции, подвижности, чувствительности, но и попытки перемещения яичка в мошонку механическим (ручным) путем, теплом или релаксацией. Методически правильно проведенная пальпация позволяет дифференцировать паховое поверхностное эктопическое положение от расположения яичка в паховом канале (выходное яичко, блокированное и др.). Поскольку при поверхностной паховой эктопии влагалищный отросток брюшины также находится в эктопическом положении, то траектория движения яичка при попытке его ручного низведения, т.е. пассивной мобильности, может в значительной степени подсказать диагноз. Критерии дифференциальной диагностики: 1) при паховой эктопии яичко лежит более поверхностно (под кожей), чем расположенное в паховом канале; 2) при перемещении вверх паховое эктопическое яичко остается в поверхностном положении, тогда как пахово ретенированное яичко будет занимать более глубокое положение в канале ("ныряет"); 3) яичко, расположенное в канале, не удается двигать по направлению к бедренной области, тогда как это можно сделать с паховым эктопическим яичком.

Инструментальные методы исследования

- УЗИ;
- Магнитно-резонансная томография;
- Сцинтиграфия яичек – удаётся определить не только локализацию и размеры яичка, но и его функциональное состояние;
- Ангиография: исследование брюшной аорты для обнаружения яичковой артерии, а также суперселективное зондирование внутренней яичковой вены с выполнением венографии неопустившегося яичка.

Лечение крипторхизма

Гормональное лечение

В рандомизированных, контролируемых исследованиях, исследовавших эффективность и безопасность лечения ХГЧ и ГнРГ, показаны широкие вариации положительного эффекта. Не пальпируемые яички редко спускаются при гормональном лечении.

При высоких мошоночных яичках применяются трехкратные инъекции ХГЧ в неделю. Дозировка – 1500 МЕ для детей в возрасте 1–3 лет, 3000 МЕ в 4–6 лет и 5000 МЕ в 6–15 лет. Рекомендуемый возраст лечения ХГЧ составляет 12–18 месяцев. У пациентов с двусторонними не пальпируемыми яичками может быть использован стимуляционный тест; повышение уровня тестостерона подтверждает наличие яичек. Ингибин В, синтезируемый клетками Сертоли яичка, может быть хорошим индикатором функции яичек у детей.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Гормональное лечение в общем считают безопасным, с небольшими побочными эффектами. Однако некоторые исследования показывают увеличение риска интерстициального фиброза и апоптоза зародышевых клеток после лечения ХГЧ. Ранние отрицательные эффекты включают рост полового члена, боль в паховой области, боль в области инъекции и психологические изменения в результате эффекта андрогенов.

Хирургическое лечение

При безуспешности консервативного лечения и при отсутствии противопоказаний к его применению рекомендуется оперативное лечение – **орхипексия.** Принцип заключается в том, чтобы низвести неопустившееся яичко в мошонку. Операцию выполняют рано ввиду опасности развития различных осложнений, обусловленных аномальным расположением яичка. Исходя из этих соображений, самый подходящий возраст ребенка 1–2 года. Положительный эффект хирургического лечения неопущенных яичек составляет 70–90%. Когда семенной канатик или сосудистая ножка слишком коротки, невозможно провести надлежащую мобилизацию яичка в мошонку, может быть использована поэтапная орхидопексия по Фовлеру-Стивенсону. Применяемые методы – открытая хирургия, лапароскопия или микрохирургия.

Биопсия во время орхидопексии может выявить карциному, которая может быть удалена. Если во взрослом состоянии лечение не проводилось, неопущенные яички не удаляются.

Повреждение сосудов во время орхидопексии считается самым серьезным осложнением и может вызвать атрофию яичка в 1–2% случаев. При непальпируемых яичках, в случаях где сосудистые ножки были достаточной длины для низведения в мошонку, послеоперационная атрофия составляет 12%. Более 40% постоперативных атрофий были описаны в случаях поэтапной орхидопексии.

Осложнения крипторхизма

Осложнения крипторхизма – ущемление яичка, перекрут яичка. Признаками этих осложнений служат внезапное появление болей в неопущенном яичке, припухлость, в редких случаях – повышение температуры тела. Для предупреждения гибели яичка необходимо срочное оперативное вмешательство. Возможно развитие бесплодия, особенно при двустороннем крипторхизме (для образования сперматозоидов необходима более низкая температура, чем температура тела), а также появление злокачественной опухоли яичка.

Прогноз при крипторхизме

Прогноз при крипторхизме улучшается после оперативного лечения. Бесплодие излечивается у 80% оперированных больных при одностороннем и у 30% при двустороннем крипторхизме. У многих больных наблюдают сочетание крипторхизма с паховой грыжей.

Заключение

- Причина развития крипторхизма многофакторная, может быть вызвана генетическими факторами и эндокринными нарушениями в раннем периоде беременности.
- Крипторхизм может быть связан с тестикулярной дисгенезией, и считается фактором риска развития бесплодия и опухоли зародышевых (герминативных) клеток.

- Отцовство мужчин с односторонним крипторхизмом почти равно отцовству у мужчин без крипторхизма.
- Двусторонний крипторхизм значительно уменьшает вероятность отцовства.

7.7. ГИНЕКОМАСТИЯ

Определение заболевания

Гинекомастия – полиэтиологический синдром, проявляющийся увеличением (односторонним или двусторонним) в размерах грудных желез у мужчин. Гинекомастия наблюдается у 70% подростков в пубертатном периоде и у 30% мужчин старше 40 лет.

Развитие молочных желёз

К 10-й неделе эмбриогенеза формируются зачатки молочных желез – «молочные линии», к 20-й неделе появляются соски. На 25-й неделе начинается ветвление первичных млечных протоков, а между 32-й и 40-й неделями – интенсивная пролиферация клеток протоков. Молочные железы у новорожденных девочек и мальчиков выглядят одинаково. Дальнейшее развитие молочных желез у девочек стимулируется эстрогенами и прогестероном. У мальчиков рост грудных желез в норме тормозится андрогенами и потому зависит от соотношения эстрогенов и андрогенов в сыворотке.

Гинекомастия имеет три стадии развития:

Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия. Самая начальная стадия, которая длится примерно 4 месяца. Эта стадия является обратимой, то есть при назначении консервативной терапии увеличенная молочная железа может вернуться к прежним размерам.

Промежуточная стадия длится от 4 месяцев до 1 года. В этот период происходит созревание тканей молочной железы. Обратное развитие при этой стадии происходит очень редко.

Фиброзная стадия характеризуется появлением в молочной железе зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистой ткани. Обратному развитию молочная железа при такой стадии не подвергается никогда.

Классификация, этиология, патогенез

Причины изменения баланса мужских и женских половых гормонов крайне разнообразны и положены в основу предлагаемой нами классификации синдрома гинекомастии.

I. Физиологическая гинекомастия.

– новорожденных;

– подростковая;

– старческая.

II.Истинная гинекомастия:

– идиопатическая;

– персистирующая подростковая;

– семейная.

III. Симптоматическая гинекомастия.

– при гормонально-активных опухолях (опухоли яичек (лейдигомы), опухоли различных органов (легких, печени, кишечника) с продукцией ХГ, андростеромы и эстромы надпочечников);

– при эндокринных заболеваниях, в т.ч. генетически обусловленных (истинный гермафродитизм, синдром Клайнфельтера, мужчины с кариотипом XX, синдром Каллмана, идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм, врожденная гиперплазия надпочечников, повышенная ароматазная активность, недостаточность 17-кетостероидредуктазы, недостаточность 3-окси-гидроксистероиддегидрогеназы, синдром Рейфенштейна, болезнь Кеннеди, тиреотоксикоз);

– при первичной гипоандрогении (инфекционный орхит, гранулёматозный орхит, врожденная анорхия, кастрация);

– при почечной и печеночной недостаточности;

– лекарственная (эстрогены, ХГ человека, спиронолактон, флутамид, сердечные гликозиды, изониазид, кетоконазол, метронидазол, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, амфетамин, цитостатики, циметидин, диазепам, пеницилламин, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты) или при приеме опиатов и опиоидов, марихуаны.

IV. Ложная гинекомастия.

– жировая гиперплазия грудных желез;

– опухоли грудных желез:

– злокачественные – рак, саркома;

– доброкачественные – аденома, липома, фиброма;

Этиология и патогенез

Большинство причин гинекомастии недостаточно изучены и обсуждаются на уровне гипотез.

Ткань молочных желез закладывается одинаково у детей обоего пола. Развитие грудных желез зависит от андроген-эстрогенного соотношения (АЭС). При преобладании в пубертатном периоде эстрогенов и низкой активности андрогенов развитие и дифференцировка ткани молочных желез осуществляется по женскому типу. При обратном АЭС ткань грудных желез не развивается. Тем не менее, даже незначительное уменьшение АЭС может стимулировать пролиферацию ранее неактивной железистой ткани в любом возрастном периоде, приводя к развитию гинекомастии.

Патогенетические механизмы, вследствие которых происходит уменьшение АЭС или изменение чувствительности к половым гормонам крайне разнообразны.

Физиологическая гинекомастия.

Небольшое увеличение грудных желез у новорожденных, подростков и пожилых мужчин обычно не считают патологическим явлением («физиологическая гинекомастия»).

У новорожденных мальчиков гинекомастия связана с проникновением через плаценту материнских эстрогенов. В подростковом возрасте избыточная ткань грудных желез связана, как правило, с резкими колебаниями АЭС вследствие нестабильности гипоталамо-гипофизарной системы. Спустя некоторое время эта ткань спонтанно регрессирует.

Гинекомастия нередко развивается и у мужчин зрелого возраста. В этих случаях часто имеют место системные заболевания, и тогда многие пациенты принимают лекарственные вещества, влияющие на эндокринную систему. Иногда наблюдается некоторое снижение АЭС постклимактерического характера.

Истинная гинекомастия.

Развитие избыточной железистой ткани у мужчин может происходить при неизмененном АЭС. В этом случае одной из возможных причин гинекомастии является снижение чувствительности тканевых рецепторов к андрогенному влиянию. Эта форма гинекомастии может развиться даже при нормальном или избыточном количестве андрогенов в крови. Высказывается предположение, что именно этот патогенетический вариант является основой развития гиперплазии железистой ткани при наиболее часто встречаемой (более чем у 50% пациентов) так называемой «идиопатической гинекомастии».

С другой стороны, чувствительность железистой ткани к эстрогенным влияниям у мужчин так же различна, и у лиц с гинекомастией она повышена. Этот феномен является наиболее вероятной причиной семейной гинекомастии.

Причины персистирующей подростковой гинекомастии малоизученны. Некоторые специалисты считают эту форму вариантом идиопатической гинекомастии, с тем отличием, что гинекомастия возникла в подростковом возрасте и с тех пор не прогрессировала.

Симптоматическая гинекомастия.

Гинекомастия может быть наиболее легким симптомом тяжелого эндокринного, или, что еще серьезнее – онкологического заболевания. Гинекомастия может наблюдаться при всех состояниях, сопровождающихся недостаточностью андрогенов или нарушением их действия. Патологическое увеличение грудных желез часто, хотя и не всегда, встречается у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Для синдрома Калманна и идиопатического гипогонадотропного гипогонадизма типична незначительная гинекомастия, выраженная пролиферация железистой ткани встречается редко.

Вопрос о гинекомастии при тестикулярной феминизации является исключительно терминологическим, так как внешне пациенты не отличаются от здоровых женщин. Гинекомастия встречается при синдроме Рейфенштейна, X-сцепленной спинальной и бульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди) и промежностно-мошоночной гипоспадии с псевдовлагалищем.

Гинекомастия может быть связана с избыточным уровнем эстрогенов, который обусловлен опухолевой продукцией этих гормонов в тестикулах или надпочечниках, либо конверсией в эстрогены избытка андрогенов на периферии. Источником секреции эстрогенов являются опухоли яичек из клеток Лейдига или Сертоли и эстромы надпочечников, источником гиперандрогении – андростеромы, адренокортикальный рак. Гиперэстрогения может быть опосредованной в результате стимуляции гонад повышенным количеством ХГ, который может вырабатываться злокачественными опухолями бронхов, печени, тестикул, хориона.

Наследственное заболевание, проявляющееся повышенной активностью ароматазы, передающееся по аутосомно-доминантному типу, всегда сопровождается симптоматической гинекомастией. При этом заболевании уровень мужских половых гормонов в пределах нормы, но при повышенной ароматазной активности значительно увеличивается скорость образования из них эстрогенов. Точный генетический субстрат этого заболевания неизвестен.

Если в сыворотке определяется избыток андростендиона, то количество эстрогенов значительно возрастает. Под действием фермента ароматазы андростендион и тестостерон превращаются соответственно в эстрон и эстрадиол. Избыток андростендиона является типичным следствием недостаточности 21-гидроксилазы при врожденной гиперплазии надпочечников и андрогенсекретирующих опухолях надпочечников.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

У 30% мужчин с тиреотоксикозом отмечается уменьшение АЭС, которое приводит к развитию гинекомастии. Причиной этого является повышение уровня СССГ при тиреотоксикозе. Вследствие этого содержание свободного, биологически активного тестостерона снижается.

Роль изолированной гиперпролактинемии в развитии гинекомастии зачастую преувеличивается. Пролактин стимулирует лактацию, может вызвать даже галакторею у мужчин, но в гиперплазии железистой ткани играет второстепенную роль. Гинекомастия при гиперпролактинемии возникает опосредованно из-за развития гиперпролактинемического гипогонадизма.

Патологические состояния (например, почечная, печеночная недостаточность) и некоторые лекарственные вещества могут приводить к развитию гинекомастии даже на фоне неизмененного АЭС. Причина пролиферации ткани молочных желез в этих случаях остается неясной.

У больных с различными заболеваниями и симптоматической гинекомастией бывает трудно разграничить влияние самой болезни от действия лечебных средств. Вызывать гинекомастию может огромное число лекарственных средств. Некоторые из них нарушают синтез тестостерона. Ингибиторный эффект противогрибкового препарата кетоконазола высокоспецифичен в отношении ткани яичек. Напротив, при применении противоопухолевых средств (цитостатиков) нарушение синтеза тестостерона является неспецифическим проявлением их общей токсичности. Опиаты и опиоиды приводят к вторичному гипогонадизму вследствие нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. В то же время марихуана обладает прямым токсическим действием на тестикулы.

Ложная гинекомастия. Жировые отложения часто встречаются у тучных мужчин. Нередко гинекомастия бывает односторонней или более выраженной на одной из сторон. Особенно интересны наблюдения, когда общий уровень ожирения является менее выраженным, чем размеры жировых отложений в грудных железах. Патогенетические аспекты ложной липоматозной гинекомастии до конца не ясны.

В отношении опухолевого поражения желез описан ряд наблюдений рака грудной железы у мужчин на фоне мутаций генов, отвечающих за синтез андрогенных рецепторов. Рак грудной железы у мужчин с гинекомастией при синдроме Клайнфельтера встречается не чаще, чем в общей мужской популяции.

Клиника

Физиологическую гинекомастию можно наблюдать в следующие возрастные периоды: у новорожденных – неонатальная, у юношей – пубертатная, у пожилых мужчин – инволютивная.

Вследствие высокого уровня материнских эстрогенов в фетоплацентарной крови более 50% новорожденных мальчиков имеют транзиторную гинекомастию. По мере их метаболизма нагрубание молочных желез у ребенка спонтанно исчезает.

Пубертатная транзиторная гинекомастия как физиологическое явление наблюдается у 40–90% мальчиков в процессе пубертатного развития. В большинстве случаев при пубертатной гинекомастии увеличиваются обе железы, но возможно и одностороннее увеличение, причем асимметрия может оказаться очень выраженной.

До настоящего времени причины возникновения пубертатной гинекомастии полностью не изучены. Известно, что на ранних стадиях полового созревания продукция эстрогенов растет быстрее, чем тестостерона, вызывая дисбаланс соотношения эстрогенов к андрогенам. Предполагают также, что к этому приводит нарушение баланса между ПРЛ, гонадотропинами и половыми гормонами в период становления половой системы, а именно увеличивается секреция ФСГ, повышается ароматазная активность клеток Сертоли яичка, а секреция ЛГ, стимулирующего гормонопоэз тестостерона в клетках Лейдига, достигает уровня такового у зрелых мужчин только спустя два года. Гистологически это прежде всего изменения интерстициальной ткани с незначительной пролиферацией молочных протоков. Известно, какая это психическая травма и источник беспокойства для юноши: вместо ожидаемого возмужания в пубертатном периоде неожиданно наступает феминизация. Подросток старается скрыть увеличение молочных желез от окружающих, даже от родителей, всеми способами избегает занятий физкультурой, стесняется ходить на пляж, раздеваться при сверстниках из-за боязни стать мишенью насмешек. Обычно через 6–18 месяцев указанные гетеросексуальные явления исчезают.



Рис. 7.6.1. Двусторонняя, односторонняя гинекомастия

Пубертатная гинекомастия может быть семейной. Однако отцы таких мальчиков часто не помнят об увеличении молочных желез у себя во время полового созревания, и, как правило, при сборе анамнеза не удается выявить семейный характер гинекомастии. Большинству юношей с небольшим увеличением молочных желез лечение не требуется, целесообразно придерживаться выжидательной тактики.

Пубертатную персистирующую гинекомастию следует отнести к патологическим состояниям. После завершения пубертата сохраняется увеличение молочных желез, которое плохо поддается консервативному лечению и нередко требует хирургического вмешательства. Недостаточное внимание к этому синдрому врачей и их уверенность в обратимости процесса приводят к несвоевременному лечению и развитию молочных желез до размеров, которые психологически тяжело переносятся пациентами. Нередко такие юноши замыкаются в своих переживаниях, становятся малоконтактными. Известны случаи суицидальных попыток. Подростки, страдающие персистирующей гинекомастией, настойчиво добиваются удаления дефекта, однако операция не приводит к маскировке аномалии.

Оставшиеся послеоперационные рубцы нередко в дальнейшем вызывают нездоровое любопытство сексуального партнера, чувство собственной неполноценности с последующей психогенной депрессией. Важно подчеркнуть, что 20–60% случаев рака молочной железы у мужчин развивается на фоне гинекомастии. У подростков с персистенцией гинекомастии всегда наблюдаются отклонения полового развития, можно выделить четыре клинико-патогенетических варианта: нормопубертатная, гипопубертатная, гиперпубертатная, фемининопубертатная гинекомастия.

Нормопубертатный вариант характеризуется нормальным морфотипом (размер плечевого пояса больше, чем тазового), индекс массы тела в норме, пубертатное увеличение тестикул проявляется раньше, чем полового члена, рост яичек происходит соответственно возрасту. Уровень в крови тестостерона и ЛГ без отклонений от нормы; повышено содержание в крови эстрадиола (Э2) и ФСГ. Повышенный уровень Э2 у таких больных обусловлен врожденной гиперактивностью на периферии фермента ароматазы, переводящей тестостерон в Э2. У таких мальчиков создается допубертатная гиперэстрогенизация на фоне нормальной выработки тестостерона.

Гипопубертатный вариант наблюдается у подростков с инфантильным или даже евнухоидным фенотипом, сниженной массой тела, задержкой развития тестикул и полового члена, которые нередко начинают увеличиваться только в позднем пубертатном периоде. У таких подростков снижен уровень в крови тестостерона, повышен уровень ЛГ; соотношение ФСГ/ЛГ и Т/Э2 снижено.

Гиперпролактинемический (гиперпубертатный) вариант можно заподозрить у низкорослых юношей с маскулинным типом сложения и избыточной массой тела. У таких юношей преждевременно (на 1–2 года раньше) формируются половой член и тестикулы. Секреция тестостерона сформировавшимися гонадами начинается раньше, чем в норме. Гормональное обследование позволяет обнаружить умеренную гиперпролактинемию, которая и является основным патогенетическим звеном персистенции гинекомастии.

Фемининый вариант гинекомастии в последние годы встречается особенно часто. При этом у юношей появляются гиноидный тип телосложения, глютеофеморальный тип ожирения разной степени выраженности, уменьшение размеров яичек и полового члена. Фаза начального роста тестикул у них отсутствует полностью, фаза ускорения роста сглажена, и к концу полового развития нередко окружность яичка составляет около 50% от должной. При этом резко снижается реализация их гормонального действия: мал прирост полового члена. Помимо широкого таза можно выявить и другие признаки феминизации: женский тип супинации предплечий, оволосения лба, затылка, топографии подкожно-жировой ткани. Обычно эти признаки ярко проявляются к 16 годам и, как правило, сохраняются в зрелом возрасте. В основе патогенеза такого варианта гинекомастии лежит поражение центрального звена регуляции системы репродукции, сопровождающееся снижением продукции гонадотропных и половых гормонов.

Таким образом, персистенция пубертатной гинекомастии может быть обусловлена либо гиперсекрецией эстрогенов, либо снижением уровня тестостерона, либо гиперпролактинемией, либо дефицитом гонадотропинов и вторично – андрогенов. Хотя гинекомастия является признаком феминизации организма, она может протекать с неоднородными изменениями развития мужской

половой сферы. Эти изменения могут быть замедленными, ускоренными, нормальными.

Диагностика. Лабораторные и инструментальные исследования

Несмотря на теоретическую ясность причин гинекомастии более чем у половины пациентов не удается обнаружить конкретного гормонального дисбаланса. Именно поэтому наиболее частым диагнозом является «идиопатическая гинекомастия», что не исключает необходимости тщательного диагностического поиска.

Необходимо учитывать возможность эндокринного или системного заболевания. Обычно достаточно определить базальные уровни тестостерона, эстрадиола, ЛГ и ФСГ. При простой подростковой гинекомастии сколько-нибудь постоянные гормональные сдвиги отсутствуют. Важно оценить степень общей андрогенизации пациента. Лабораторные исследования (эндокринологические, клинико-биохимические) должны соответствовать конкретному клиническому состоянию каждого пациента. Если гинекомастия выражена слабо и не прогрессирует или если весьма вероятен диагноз подростковой гинекомастии, то необходимость в тщательных эндокринных исследованиях отпадает. В менее ясных случаях основные лабораторные исследования должны включать определение уровней тестостерона, эстрадиола, СССГ, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, ХГЧ, альфа-фетопротеина, а также тесты на функцию почек и печени. Иногда полезны и другие исследования, например, определение гормонов в динамике, кариотипирование или анализ ДНК.

При выполнении маммографии и УЗИ возможно более четкое количественное определение соотношения железистой и жировой ткани. Оба метода могут помочь заподозрить опухоль, при маммографии может быть выявлено звездчатое уплотнение с нечеткими контуром, при УЗИ выявляется гипоэхогенное образование с неправильными контурами, возможно, с гиперэхогенными включениями, гиперваскуляризацией при цветном картировании кровотока. При любом сомнении в доброкачественном характере образования необходимо выпонение пункционной биопсии, при ее сомнительных или неинформативных результатах – эксцизионой биопсии.

При клиническом или лабораторном подозрении на изменение АЭС необходимо выполнение УЗИ мошонки. Врач должен постоянно помнить о возможности существования гормонально активной опухоли яичек.

Лечение

Агонисты дофамина дадут положительный эффект только при гиперпролактинемическом варианте пубертатной гинекомастии; терапевтическая коррекция гормональных нарушений, перечисленных выше, должна строиться дифференцированно. При нормопубертатном варианте надо снижать интенсивность процессов ароматизации андрогенов и уменьшить синтез Э2. Тиамин бромид ингибирует ароматазу. Показано лечение витамином В1 по 1 мл внутримышечно через день, курс – 20 инъекций. Его хорошо сочетать с внутримышечным введением аевита по 1 мл через день – всего 20 инъекций (аевит – стимулятор секреции андрогенов). Через 2 месяца лечение рекомендуется повторить – всего проводят 3 курса. Применяют антиэстрогенные препараты: кломифен цитрат по 50–100 мг в сутки (в зависимости от массы тела), курс – 10 дней; всего 3 курса с промежутками 1–3 месяца. Используют в качестве антиэстрогена тамоксифен (зитазониум), который обладает способностью конкурентно связываться с эстрогенными

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

рецепторами в молочных железах, тем самым блокируя действие Э2; доза препарата 10–30 мг в сутки, сроки лечения 4–6 месяцев. Как считают многие авторы, другие препараты, применяемые с антиэстрогенной целью (даназол, дигидротестостерон, тестолактон), имеют больше, чем тамоксифен, побочных эффектов.

При гипопубертатном варианте необходимо усиливать продукцию тестостерона. Это достигается применением стероидных анаболических гормонов в сочетании с галидором по 0, 1 на ночь в течение 45 дней. Галидор ингибирует серотонин, в том числе в гипоталамусе, и усиливает действие андрогенов. Курс лечения следует 3 раза повторять через 2 месяца. В последнее время для лечения гипопубертатной гинекомастии стали применять препараты цинка сульфата по 30–90 мг в сутки. Препарат не только стимулирует эндогенную секрецию андрогенов, но и активирует их трансформацию в 5-α-дигидротестостерон.

При гиперпубертатном варианте надо ингибировать образование ПРЛ. Открыто свойство витамина В6 повышать активность рецепторов дофамина, усиливать действие эндогенного дофамина, тем самым снижать уровень ПРЛ. Курс лечения витамином В6 проводят по 20 инъекций через день; через 2 месяца инъекции повторяют – всего 3 курса. Показан электрофорез трансорбитально с ГОМК – 12–15 процедур (ГОМК также снижает секрецию ПРЛ). В последующем при недостаточной эффективности лечения и высоких показателях уровня ПРЛ в крови необходимо назначать бромокриптин под контролем уровня в крови ПРЛ.

При феминопубертатном варианте цель лечения – увеличить секрецию эндогенных гонадотропинов. Это достигается воздействием на гипоталамо-гипофизарный комплекс: аминокислотами (глютаминовая, пирацетам, глицин и т.д.), улучшением церебрального кровообращения (актовегин, инстенон, кавинтон), назначением макроэргов, витаминов (АТФ, В6 по 20 инъекций на курс), физиотерапевтическим воздействием (электрофорез с йодистым калием трансорбитально, битемпоральная индуктотермия). Назначается субкалорийная диета (из-за периферического стероидогенеза, который в еще большей степени тормозит секрецию гонадотропинов, без снижения массы тела невозможно добиться значительного улучшения состояния и уменьшения размера молочных желез).

Наилучший эффект лечения наблюдается при нормопубертатном варианте, наихудший – при гипопубертатном. Кроме того, эффективность возрастает, если лечение начинают до 15-летнего возраста. Выраженная гинекомастия слабо поддается консервативному лечению, о чем приходится сразу предупреждать юношей и их родителей и психологически подготавливать к необходимости оперативного вмешательства. Следует отметить, что часто после оперативного лечения остаются грубые, яркие келоидные рубцы. Они обезображивают кожу грудной клетки, что еще больше усугубляет депрессию у юношей. Поэтому для избежания этого нежелательного осложнения необходимо экстирпацию молочных желез проводить через разрезы, сделанные вплотную к ареолярному кружку или в подмышечной области. Рубцы в первом случае бывают тонкими, нежными, а во втором незаметными.

Наиболее правильным объемом оперативного лечения при гинекомастии, не связанной с опухолевым процессом, является подкожная мастэктомия. Для наиболее естественного косметического эффекта и комфортного послеоперационного периода желательно сохранение грудной фасции и подкожной клетчатки. Дискутабельным является выбор разреза, рассматриваются варианты параорео-

лярных и субмаммарных доступов. При больших размерах грудных желез, выраженном мастоптозе выполняют перенос сосковоареолярного комплекса вверх на деэпидермизированном кожно-жировом лоскуте.

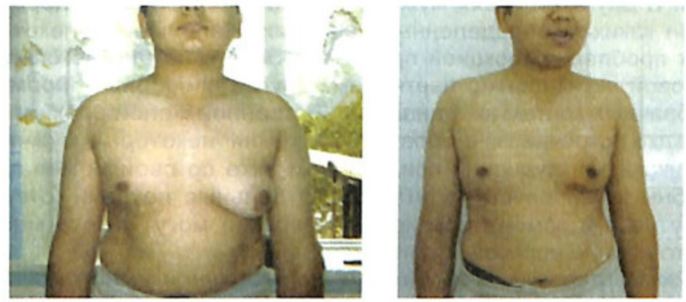


Рис. 7.6.2. Гинекомастия слева. Субмаммарный доступ.

Инволютивная гинекомастия также встречается часто, однако истинная ее распространенность не изучена. Старческая гинекомастия встречается чаще у тучных пожилых мужчин за счет периферического стероидогенеза эстрогенов из надпочечниковых фракций андрогенов в жировой ткани. Этому способствует возрастное снижение гормональной функции яичек. Прежде чем ставить диагноз «старческая гинекомастия», необходимо исключить гинекомастию другой этиологии у пожилого человека (опухолевая, паранеопластическая, ятрогенная и т.д.). При лечении инволютивной гинекомастии оправдана выжидательная тактика, которая должна сочетаться с активным дифференциально-диагностическим поиском, в первую очередь опухолевой, паранеопластической или ятрогенной ее причины.

Прогноз при гинекомастии

Физиологическая гинекомастия проходит без лечения. Отмена препаратов, вызвавших гинекомастию, приводит к уменьшению размеров грудных желёз. При неонатальной и пубертатной формах – благоприятный. В последнем случае гинекомастия в течение 2 лет регрессирует у 75% пациентов, а на протяжении трех лет – еще у 15%. Прогноз патологической гинекомастии зависит от ее причины, которая может быть устранимой (наркомания, прием лекарственного препарата, который можно отменить) и неустранимой (цирроз печени).

Диффузная гинекомастия не является фактором риска для развития рака.

7.8. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, ИМПОТЕНЦИЯ

– это неспособность достигнуть эрекции или удержать ее на уровне, достаточном для совершения коитуса. Различают первичное и вторичное нарушение эрекции. При первичном нарушении эрекции мужчина вообще ни разу в жизни не смог совершить половой акт, а при вторичной ему удавалось это один или много раз, прежде чем возникло нарушение. Вторичное нарушение встречается примерно в 10 раз чаще, чем первичное.

Эректильная дисфункция может возникнуть в любом возрасте и проявляется во многих формах. Полное отсутствие эрекции встречается редко и обычно

бывает связано с определенными заболеваниями. Чаще мужчины жалуются на слабую эрекцию, не позволяющую им совершить половой акт. Иногда у больного возникает достаточно сильная эрекция, но при попытке к совокуплению она быстро исчезает. В других случаях мужчина способен достигнуть нормальной эрекции лишь при каких-то определенных условиях. Например, у некоторых мужчин не возникает проблем с эрекцией при мастурбации, но они не способны к эрекции при половой активности с партнером. Другие способны к нормальной эрекции при внебрачных контактах, однако с собственной женой эрекция оказывается слабой. Нередко встречается и обратная ситуация: некоторые мужчины, не испытывающие никаких затруднений при половом акте со своими женами, практически неспособны к внебрачным контактам. Отдельные неудачи (отсутствие эрекции или ее утрата в самое неподходящее время) могут иметь место у любого мужчины – это вполне нормальное явление.

По мнению Мастерса и Джонсон (1970), о вторичной импотенции можно говорить только в том случае, если проблемы с эрекцией возникают у мужчины по крайней мере в 25% попыток совершить половой акт. Такие единичные эпизоды не свидетельствуют о половой слабости; они могут быть следствием временного физического стресса (гриппа, усталости, чрезмерного количества съеденного или выпитого) или каких-то психологических факторов (напряженности, недостаточной уединенности или необходимости освоиться с новой партнершей).

Если мужчина, вместо того чтобы отнестись к таким инцидентам спокойно, начинает переживать свою неудачу, думать о том, сумеет ли он достигнуть эрекции в следующий раз, он создает тем самым почву для возникновения настоящих трудностей.

Эректильная дисфункция обладает одной малоизвестной особенностью: иногда она исчезает сама собой. В одном исследовании было обнаружено что 30% мужчин, у которых возникали проблемы с эрекцией, не связанные с их физическим состоянием, спустя полгода функционировали нормально, хотя не прибегали ни к какому лечению. Такое спонтанное «излечение» чаще происходит у мужчин, испытывавших затруднения с эрекцией в течение относительно коротких периодов времени – обычно менее трех лет; однако нам известны случаи, когда половая функция внезапно восстанавливалась спустя 10 лет и более. Этому явлению нет какого-либо простого объяснения; возможно, это связано со снижением уровня стрессов в жизни данного мужчины.

Исследования в области этиологии, диагностики и лечения полностью изменили взгляды на этиопатогенез ЭД. В период до 1970 г. ЭД считалась общим симптомом психогенных нарушений или изменений метаболизма тестостерона. Впоследствии было доказано, что психогенный фактор может обусловливать развитие ЭД, но ведущими в развитии нарушений эрекции являются органические изменения в механизме эрекции. Дефицит тестостерона также не приводит к нарушению механизма эрекции, а является патогенетическим фактором снижения либидо.

Основные причины ЭД:

Психогенные:

Депрессия

Беспокойство

Нейрогенные:

Нейромедиаторные нарушения на уровне спинного или головного мозга

Травма

Миелодисплазия позвоночника.

Повреждение межпозвоночных дисков

Рассеянный склероз

Диабет (периферическая нейропатия)

Злоупотребление алкоголем

Операции на органах таза

Гормональный дефицит – низкий уровень тестостерона

Артериальные:

Гипертония

Курение

Диабет

Гиперлипидемия

Венозные:

Функциональное повреждение веноокклюзивного механизма

Лекарственные:

Прием гипотензивных препаратов, антидепрессантов, лютеинизирующего гормона и его аналогов

Болезнь Пейрони

Мультифакторные (смешанные).

Диагностика

Обследование начинается со сбора анамнеза. Оптимальным способом сбора анамнеза является заполнение пациентом анкет, анализ данных которых во многих случаях позволяет предположить характер поражения.

При физикальном обследовании осматриваются половые органы и оцениваются вторичные половые признаки, исследуется гормональный фон (тестостерон, ФСГ и ЛГ, пролактин).

Необходимым скрининговым исследованием является мониторинг ночных спонтанных эрекций. У здоровых мужчин в течение ночи, в фазу быстрого сна, отмечается 4–6 эпизодов эрекций, продолжительностью 10–15 мин. Общая продолжительность спонтанных эрекций в течение ночи составляет 1,5 ч или 20% от всего времени сна. Также отмечено, что с возрастом не все ночные спонтанные эрекции сопровождаются полной ригидностью, и число эпизодов туменесценций со сниженной ригидностью резко возрастает.

Дальнейшие изучения показали, что у мужчин с ЭД отмечается снижение качества и количества спонтанных эрекций в течение ночного сна. Этот факт позволил использовать исследование ночных эрекций как дифференциально-диагностический тест органических и психогенных форм ЭД. Также по изменениям таких показателей, как ригидность и продолжительность, можно предположить характер нарушения эрекции (васкулогенная, нейрогенная).

При наличии ЭД органического генеза для определения причины нарушения эрекции необходимо выполнение ряда диагностических методик. Вся объективная диагностика строится на комбинированном интракавернозном применении вазоактивных препаратов.

Информативной является комбинация интракавернозной инъекции с генитальной стимуляцией (CIS-тесты), который выполняется следующим образом:

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

вводится 10 мкг простагландина Е1, после чего производится стимуляция полового члена для индуцирования эрекции. У пациента с подозрением на венозную утечку достигается полная эрекция, но отсутствует способность поддерживать ее более 5 мин.

Фармакодопплерография позволяет оценить артериальный компонент эрекции. В норме после фармакологической нагрузки поток крови должен быть в пределах 30 см/с, а диаметр глубоких артерий пениса не менее 0,7 мм.

Фармакокавернозометрия является основным тестом, непосредственно оценивающим степень нарушения эластичности синусоидальной системы и ее замыкательной способности.

Фармакокавернозография обычно выполняется в двух проекциях и демонстрирует контрастированные венозные сосуды, по которым преимущественно происходит сброс крови из кавернозных тел.

В случае нейрогенной ЭД, что чаще встречается при сахарном диабете и поражениях спинного мозга, для установления причины нарушения эрекции необходимо проведение нейрофизиологических исследований, в частности определение бульбокавернозного рефлекса.

Данный диагностический алгоритм при использовании достаточного объема исследований позволяет с высокой точностью определить причину нарушения эректильной функции. Это прежде всего необходимо для патогенетического подхода к выбору лечебной тактики.

Лечение

Все методы восстановления половой функции разделяют на консервативные – инвазивные и неинвазивные, и оперативные.

К консервативным методам относятся пероральная медикаментозная терапия или применение вакуумно-констрикторных устройств.

Медикаментозная терапия. До недавнего времени основным препаратом, применяющимся для лечения ЭД, являлся йохимбин. Эффективность его применения не превышает 10%. Необходимость длительного применения препарата (от нескольких месяцев до года) и низкая эффективность лечения делают данную методику малоприменимой. Показанием для применения йохимбина является только психогенная ЭД.

Силденафила цитрат не оказывает прямого расслабляющего действия на гладкомышечные клетки кавернозных тел полового члена. Он приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозной ткани, способствуя индуцированию и поддержанию эрекции.

Показанием для приема силденафила цитрата являются ЭД психогенного и органического генеза.

Противопоказанием для назначения силденафила цитрата является прием больным донаторов окиси азота или нитратов в любой лекарственной форме.

Известные побочные явления, связанные с приемом препарата:

- незначительная и транзиторная головная боль;
- внезапное покраснение лица и шеи;
- диспепсия;
- гиперемия полости носа;
- изменение цветоощущения и остроты зрения. В результате происходит умеренная вазодилатация периферических сосудов и транзиторное изменение зрения в синей/зеленой области спектра;

- При применении силденафила цитрата не зафиксировано ни одного случая приапизма;
- Эффективность применения силденафила цитрата у больных с психогенными и органическими формами ЭД составляет 75–80%.

Вакуумно-констрикторная терапия. Сущность метода состоит в создании отрицательного давления в пещеристых телах полового члена с помощью вакуумного цилиндра и насоса, что вызывает приток крови и эрекцию, удерживаемую с помощью наложения у основания члена специального сжимающего кольца, ограничивающего венозный отток. Таким образом, половой член остается в эрегированном состоянии и обеспечивает возможность совершать половой акт продолжительностью не более 30 мин. Эффективность метода доходит до 40–50%, частота осложнений (подкожные кровоизлияния, болевой синдром) не превышает 5%. При неэффективности вакуумно-констрикторную терапию можно использовать в комбинации с медикаментозной терапией, инъекциями вазоактивных препаратов, а также для создания комплиментарной эрекции после имплантации протезов полового члена.

Метод интракавернозных инъекций вазоактивных препаратов в настоящее время стал самым распространенным и наиболее эффективным среди консервативных способов восстановления половой функции.

Для лечения ЭД используются папаверин, фентоламин и простагландин Е1 как в виде монотерапии, так и в их различных комбинациях.

Папаверин стал первым препаратом, используемым для интракавернозных инъекций. Практическое применение показало достаточно высокую эффективность препарата для восстановления половой функции (60–80%). Монотерапия ЭД папаверином ограничена по продолжительности в связи с высоким риском развития кавернозного фиброза, приапизма и гепатотоксичностью препарата.

Более безопасным препаратом для интракавернозного применения является простагландин Е1. Эффективность метода интракавернозных инъекций простагландина Е1 составила 70–80%. При динамическом мониторинге больных, получающих интракавернозные инъекции в течение нескольких лет, практически у всех больных не отмечалось признаков кавернозного фиброза, системных побочных реакций. Это позволяет считать этот препарат основным для лечения ЭД в виде интракавернозных самоинъекций.

Интракавернозные инъекции фентоламина в виде монотерапии ЭД в клинической практике не применяются. Этот препарат обычно применяется в комбинации с папаверином или простагландином Е1.

Период, проходящий от первого обращения пациента к врачу и его обследованием до перевода его в фазу самоинъекций определяется программой интракавернозной аутоинъекционной терапии ЭД.

Эта программа состоит из 6 уровней:

1. Диагностика причины и степени нарушения эрекции.
2. Определение показаний к применению метода интракавернозных инъекций.
3. Подбор дозы вазоактивного препарата и определение частоты применения аутоинъекций.
4. Обучение пациента технике самоинъекций.
5. Перевод пациента в режим самоинъекций в оптимально подобранной дозе.
6. Обучение пациента комплексу мер и последовательности их проведения в случае развития приапизма.

7. Комплексный программный подход к назначению интракавернозной терапии позволяет сделать применение этого метода эффективным и безопасным.

Интрауретральная терапия. Для интрауретральных аппликаций используется препарат алпростадил, действующим веществом которого является простагландин Е1. Из уретры препарат всасывается и с кровотоком попадает в кавернозные тела, где вызывает каскад реакций, приводящих к усилению кровенаполнения кавернозной ткани и возникновению эрекции. Действие препарата, введенного интрауретрально, такое же, как при интракавернозном введении. Интрауретральная терапия является эффективным методом восстановления эрекции (60–70%), позволяющим исключить инъекцию в половой член.

Хирургическое восстановление половой функции. Оперативное лечение венозной недостаточности полового члена выполняется в случае поражения веноокклюзивного механизма полового члена. Несмотря на столь длительную историю этого метода лечения и кажущуюся очевидность его эффективности, это направление сосудистой хирургии ЭД является наиболее противоречивым. Эффективность веноокклюзивной хирургии составляет 50–60%. Однако даже при относительно невысоких результатах венозная хирургия пениса все равно должна применяться в клинической практике. Это связано с тем, что даже если не удастся полностью восстановить половую функцию, то проведенная операция в большинстве случаев потенцирует действие медикаментозной, интракавернозной терапии или вакуумных эректоров, что позволяет добиться сексуальной реабилитации пациентов.

Оперативное лечение артериальной недостаточности полового члена показано в случае недостаточного артериального притока к кавернозной ткани.

Учитывая, что эрекция является преимущественно гемодинамическим феноменом, артериальный приток к кавернозным телам является важнейшим компонентом для развития необходимой ригидности кавернозных тел. Эффективность артериального микрососудистого шунтирования очень вариабельна, по данным различных авторов, и колеблется от 20 до 80%. Столь значительные колебания эффективности зависят от диагностических критериев, принципов отбора пациентов и типа выполняемой операции. Артериальная реваскуляризация может быть эффективна только у молодых пациентов с сохранным веноокклюзивным механизмом и вторичной артериальной ЭД в результате травмы таза или промежности.

Протезирование полового члена является в настоящее время самым эффективным и наиболее часто применяемым методом восстановления ригидности полового члена. Восстановление половой функции происходит более чем в 70% случаев. Основными показаниями для имплантации явились васкулогенная ЭД, кавернозный фиброз, сахарный диабет.

Имплантация протезов полового члена на современном уровне развития медицины, с наличием в арсенале большого количества моделей протезов, является самым эффективным методом восстановления половой функции.

Основное правило имплантационной хирургии пениса:

Имплантация протезов является завершающим этапом лечения ЭД.

Это значит, что в случае неправильного определения показаний и вследствие этого неудачного исхода операции применение какого-либо альтернативного метода восстановления половой функции невозможно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вольф А.С., Миттаг Ю.Э. Атлас детской и подростковой гинекологии: пер. с нем. / Под ред. В.И. Кулакова. – М.:ГЭОТАРМедиа, 2004. – 304 с.
2. Гинекология – национальное руководство под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина 2009 г.
3. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология. – М.: Колор Ит Студио, 2002. – 232 с.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М., 2003.
5. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Исамухамедова Ш.П., Фроянченко Г.А., Султанова Ш.Т.«Эндокринологические аспекты диагностики мужского бесплодия». Журнал Теоретической и клинической медицины. г. Ташкент 2006г., № 4. С 27–30.
6. Исмаилов С.И., Фроянченко Г.А., Султанова Ш.Т. Узбеков К.К., тезисы «Функциональный статус неопущенных тестикул в отдаленные сроки после орхиопексии» материалы форума «Мужское здоровье и долголетие, Москва 2006г., С.164.
7. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Фроянченко Г.А., Исамухамедова Ш.П., Султанова Ш.Т. Клиническая характеристика патологии репродуктивной системы, выявляемой у взрослых пациентов с жалобами на бесплодие и гипогонадизм. Материалы Научно практической конференции «Современные проблемы биохимии и эндокринологии». г. Ташкент 2006 г., С 257–258.
8. Исмаилов С.И.Узбеков К.К., Элов А.А Оценка отдаленных результатов оперативного лечения варикоцеле.// Проблемы биологии и медицины.–2008.2–1.-С.141–144
9. Исмаилов С.И.Узбеков К.К. Тестостерон Терапия у Взрослых Мужчин с Синдромом Андрогенного Дефицита: Клиническое Практическое Руководство Эндокринологического Общества 2008. С 36.
10. Исмаилов С.И.Узбеков К.К. Оценка и лечение мужской сексуальной дисфункции: Клиническое Руководство Американского Эндокринологического Общества 2009. С 36.
11. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Абдурахманова А.М., Исамухамедова Ш.П. «Динамика гормональных изменений у мужчин с частичным андрогенодефицитом.» Медицинская Визуализация. Специальный выпуск. Материалы 4 Всероссийского Национального Конгресса Лучевых Диагностов и Терапевтов «Радиология – 2010» стр.180–181. Москва 25–27 мая. Москва 2010.
12. Султанова Ш.Т., Исмаилов С.И., Мухамедов Т.М., «Особенности пубертата у подростков с крипторхизмом в Узбекистане» Международный эндокринологический журнал 7 (31) 2010.
13. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Элов А.А. «Диагностика и лечение пациентов с синдромом Клайнфельтера». Проблемы биологии и медицины. № 1 (60) 2010 Стр148–152.
14. Узбеков К.К., Хайдарова Ф.А., Гадаева С.Г., Ходжаева Н.В., Гафарова Ф.Р. «Клинический случай истинного гермафродитизма» Проблемы биологии и медицины. № 1 (60) 2010 Стр161–163.
15. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Элов А.А. «Влияние сочетания терапии тестостерона ундеканоатом, силденафилом цитратом на качество жизни у пациентов сахарным диабетом типа 2». Дерматология и эстетическая медицина №4 2010.
16. Исмаилов С.И., Исамухамедова Ш.П., «Особенности клинического течения андрогенной недостаточности у пожилых мужчин». Международный эндокринологический журнал 5 (37) 2011.
17. Исмаилов С.И. Узбеков К.К. Элов А.А. Рекомендации по мужскому бесплодию: Клиническое Руководство Европейской Ассоциации Урологов 2009. С 101. 2011г.
18. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Элов А.А., Состояние сперматогенеза при диффузном токсическом зобе до и после лечения. Международный эндокринологический журнал 2 (34) 2011 Киев.
19. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Исамухамедова Ш.П., Элов А.А. «Возрастные особенности андрогенной недостаточности у мужчин». Журнал теоретической и клинической медицины. №6 2012г. С 164–167.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

20. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Элов А.А., Акбутаев А.М., Исамухамедова Ш.П. «Тиреотоксикоз и состояние репродуктивной системы мужчин». (обзор литературы). Журнал теоретической и клинической медицины. №6 2012г. С 161–163.
21. Исмаилов С.И., Элов А.А., Узбеков К.К., Акбутаев А.М., Рашитов М.М. «Влияние тиреоидного статуса на фертильность и эректильную функцию при болезни Грейвса». Журнал теоретической и клинической медицины. №6 2014г. С 30–33.
22. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Эгамбердиева М.Н. «Референсные значения гормонов мужчин узбекской популяции». Инфекция, иммунитет и фармакология. №6 2014г. С 92–96.
23. Калинченко С.Ю. Расстройства полового влечения при сахарном диабете/В кн.: Нарушения половой функции у мужчин при сахарном диабете. Под ред. М.И.Когана М., 2005; с. 52–68.
24. Киселева И.А. Оптимизация тактики ведения больных с XYреверсией пола: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
25. Киселева И.А., Дзенис И.Г. Диагностика некоторых форм мужского псевдогермафродитизма в детском и юношеском возрасте // Акуш. и гинек. – 2003. – №5. – С. 44–48.
26. Киселева И.А., Уварова Е.В. Особенности ведения больных с XYдисгенезией гонад // Репр. здор. дет. и подр. – 2006. – №2. – С. 16–27.
27. Кулаков В.И., Уварова Е.В. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития. – М.: ТриадаХ, 2004. – С. 42–43, 68–75.
28. Курило Л.Ф. Генетически обусловленные нарушения мужской репродуктивной системы: в сбор. Сексология и андрология. – Киев, 1996. – С. 28–46.
29. Нестеров М.Н., Калинченко С.Ю., Верткин А.Л., Роживанов Р.В. Стимуляция синтеза экзогенного тестостерона у мужчин с возрАКТГой андрогенной недостаточностью. Материалы Второй Всероссийской конференции "Мужское здоровье" 19–21 октября 2005. М., с. 291–2.
30. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2007. – С. 370–376.
31. Уварова Е.В., Мартыш Н.С., Сперанская Н.В. и др. Состояние репродуктивной системы на фоне приёма «натуральных» и «синтетических» эстрогенов в составе гормональной терапии у больных с дисгенезией гонад // Гинек. – 2000. – №1. – С. 7–10.
32. Уварова Е.В., Мешкова И.П., Киселева И.А. и др. Заместительная гормональная терапия и качество жизни больных с дисгенезией гонад // Репр. здор. дет. и подр. – 2006. – №1. – С. 6–12.
33. Уварова ЕВ., Богданова Е.А., Мартыш Н.С. и др. Сравнительная оценка результатов применения «натуральных» и «синтетических» эстрогенов при дисгенезии гонад // Жур. акуш. и жен. бол. – 1999. – Том XLVIII, вып. 2. – С. 50–53.
34. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. BJU Int 2005;95(4):503–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705068
35. Alikasifoglu A., Kandemir N., Caglar M. et al. Prepubertal gonadoblastoma in a 46, XY female patient with features of Turner syndrome // Eur. J. Pediatr. – 1996. – Vol. 155. – P. 653–655.
36. Andersson AM. Inhibin B in the assessment of seminiferous tubular function. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14(3):389–97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11517906
37. AnkarbergLindgren C., Elfving M., Wikland K.A. et al. Nocturnal application of transdermal estradiol patches produces levels of estradiol that mimic those seen at the onset of spontaneous puberty in girls // J. Clin. Endocr. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 3039.
38. Askari HA, Check JH, Peymer N, Bollendorf A. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. Arch Androl 1994;33(1):11–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7979804

39. Babigian A, Silverman RT. (2001) Management of Gynecomastia due to Use of Anabolic Steroids in Bodybuilders. Plastic and Reconstructive Surgery 107(1): 240–2.
40. Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod 2002;17(12):3157–61. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12456617
41. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. Lancet 2004;363(9417):1264–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094270
42. Bulard J, Mowszowicz I, Schaison G. (1987) Increased Aromatase Activity in Pubic Skin Fibroblasts from Patients with Isolated Gynecomastia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 64: 618–623.
43. Bunge RG, Keettel WC, Sherman JK. Clinical use of frozen semen; report of four cases. Fertil Steril. 1954;5(6):520–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13210484
44. Chohan KR, Griffin JT, Carrell DT. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. Andrologia 2004;36(5):321–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15458552
45. Christiansen P, Muller J, Buhl S, Hansen OR, Hobolth N, Jacobsen BB, Jorgensen PH, Kastrup KW, Nielsen K, Nielsen LB. Hormonal treatment of cryptorchidism – hCG or GnPГ – a multicentre study. Acta Paediatr 1992;81(8):605–8.
46. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod 1999;14(12):2941–3. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10601075
47. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, Sullivan R. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. Fertil Steril 2006;85(6):1744–52. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643911
48. Dhindsa S, Prabhakar S, Sethi M et al. Frequent Occurrence of Hypogonadotropic Hypogonadism in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89 (11): 5462–8.
49. Dodi C., Levilliers J., Dupont J.M. et al. Lossoffunction mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome // Nat.Genet. – 2003. – Vol. 33. – P. 463.
50. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. Fertil Steril 2001;76(5):892–900. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704107
51. Ferrini RL, Barrett-Connor E. Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. Am J Epidemiol 1998; 147: 750–4.
52. Garcia J, Gonzalez N, Gomez ME, Plaza L, Sanchez J, Alba J. Clinical and anatomopathological study of 2000 cryptorchid testes. Br J Urol 1995(6);75:697–701. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613821
53. Gibbons B., Tan S.Y., Yu C.C. et al. Risk of gonadoblastoma in female patients with Ychromosome abnormalities and dysgenetic gonads // J. Paediatr. Child Health. – 1999. – Vol. 35. – P. 210–213.
54. Giwercman A, Bruun E, Frimodt-Moller C, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes of men with a history of cryptorchidism. J Urol 1989 ;142(4):998–1001. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571738
55. Glass AR. (1994) Gynecomastia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 23(4): 825–837.
56. Gorlov IP, Kamat A, Bogatcheva NV, Jones E, Lamb DJ, Truong A, Bishop CE, McElreavey K, Agoulnik AI. Mutations of the GREAT gene cause cryptorchidism. Hum Mol Genet 2002;11(19):2309–18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12217959 36 UPDATE MARCH 2007
57. Grischenko VI, Dunaevskaya AV, Babenko VI. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. Cryo Letters 2003;24(2):67–76. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12819827

58. Hadziselimovic F, Geneto R, Emmons LR. Elevated placental estradiol: a possible etiological factor of human cryptorchidism. J Urol 2000;164(5):1694–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025750
59. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. J Urol 1998;159(4):1217–20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9507838
60. Heinemann LAJ, Saad F, Thiele K, Wood- Duphenee S. The Aging Males' Symptom rating scale: cultural and linguistic validation into English. Aging Male 2001;4:14–22
61. Henry MA, Noiles EE, Gao D, Mazur P, Critser JK. Cryopreservation of human spermatozoa. IV. The effects of cooling rate and warming rate on the maintenance of motility, plasma membrane integrity, and mitochondrial function. Fertil Steril 1993;60(5):911–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8224279
62. Heyns CF, Hutson JM. Historical review of theories on testicular descent. J Urol 1995;153(3 Pt 1): 754–67.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861531
63. Hines, M. (1998) Abnormal Sexual Development and Psychosexual Issues. Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism, 12(1): 173–189.
64. Hosi S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? Eur J Pediatr Surg 2000;10(5):304–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11194541
65. Jones PF. Approaches to orchidopexy. Br J Urol 1995;75(6):693–6. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7613820
66. Kaleva M, Arsalo A, Louhimo I, Rapola J, PePГeentupa J, Henriksen K, Toppari J. Treatment with human chorionic gonadotrophin for cryptorchidism: clinical and histological effects. Int J Androl 1996;19(5):293–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8985778
67. Kim YC. Hormonal replacement therapy in men: Korean practical recommendations on testosterone supplementation in the aging male. Aging Male 2001;4(Suppl I):30–4
68. Kunelius P, Lukkarinen O, Hannuksela ML, Itkonen O, Tapanainen JS. The effects of transdermal dihydrotestosterone in the aging male: a prospective, randomized, double blind study. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1467–72
69. Legro R.S., Lin H.M., Demers L.M. et al. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85. –P. 1021.
70. Lewis AG, Pecha BR, Smith EP, Gardner BJ, Hsieh-Li HM, Potter SS, Sheldon CA. Early orchidopexy restores fertility in Hoxa 11 gene knockout mouse. J Urol 2003;170:302–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12796710
71. Ly LP, Jimenez M, Zhuang TN, Celermajer DS, Conway AJ, Handelsman DJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of transdermal dihydrotestosterone gel on muscular strength, mobility, and quality of life in older men with partial androgen deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2001 ;86:4078–88
72. Mazur T, and Clopper RR. (1991) Pubertal Disorders: Psychology and Management. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 20(1): 211–230.
73. Medeiros C.C., Marini S.H., Baptista M.T. et al. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil // J. Pediatr. Endocr. Metab. – 2000. – Vol. 13. – P. 357–362.
74. Meyer-Bahlburg HFL, Gruen RS, New MI, et al. (1996) Gender Change from Female to Male in Classical Congenital Adrenal Hyperplasia. Hormones and Behavior, 30: 319–332.
75. Migeon C.J., . Wisniewski A.B., Brown T.R. et al. 46, XY Intersex individuals: phenotypic and etiologic classification, knowledge of condition, and satisfaction with knowledge in adulthood // Pediatrics. – 2002. – Vol. 110. – P. 15–23.
76. Miller KD, CouCTГlin MT, Lee PA. Fertility after unilateral cryptorchidism: paternity, time to conception, pretreatment testicular location and size, hormone and sperm parameters. Horm Res 2001; 55(5): 249–53. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11740148

77. Moore DC., Schlaepfer LV, Luc P, et al. (1984) Hormonal Changes During Puberty: V. Transient Pubertal Gynecomastia: Abnormal Androgen-Estrogen Ratios. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 58: 492–499.
78. Morales A, Heaton JPW. Hormonal erectile dysfunction: evaluation and management. Vrol Clin NA 2001 ;28:279
79. Morales A, Heaton JWP, Carson CC III. Andropause: a misnomer for a true clinical entity. J Urol 2000;163:705–12
80. Morales A, Lunenfeld B. Androgen replacement therapy in aging men with secondary hypogonadism. Draft recommendations for endorsement by ISSAM. Aging male 2001;4;151–62
81. Morales A, Lunenfeld B. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Aging Male 2002; 5: 74–86.
82. Morales A. Canadian practice recommendations for screening, treatment and monitoring of aging men with androgen deficiency. Aging Male 2001; 4(Suppl 1):35–7
83. Morley JE, Charlton E, Patrick P, et al. Validation of screening questionnaire for androgen deficiency in aging males. Metabolism 2000;49:1239
84. N guyen MT, Showalter PR, Timmons CF, Nef S, Parada LF, Baker LA. Effects of orchiopexy on congenitally cryptorchid insulin–3 knockout mice. J Urol 2002;168(4 Pt 2):1779–83; discussion 1783. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352358
85. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. Hum Reprod 2002;17(3):704–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11870124
86. Oliveira L.M., Seminara S.B., Beranova M. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotypephenotype correlations and neuroendocrine characteristics // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol. 86(4). – P. 1532–1538.
87. Osler, DC. (1977) Management of Pubertal Gynecomastia. Journal of Pediatrics, 91(5): 856–857.
88. Pike MC, Chilvers C, Peckham MJ. Effect of age at orchidopexy on risk of testicular cancer. Lancet 1986;1(8492):1246–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2872394
89. Pozo J., Argente J. Ascertainment and treatment of delayed puberty // Horm. Res. – 2003. – Vol. 60 (Suppl 3). – P. 35–48.
90. Pyorala S, Huttunen NP, Uhari M. A review and meta-analysis of hormonal treatment of cryptorchidism. J Clin Endocrinol Metab 1995;80(9):2795–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7673426
91. Reed Larsen P. et al. Williams Textbook of Endocrinology: 10th ed. – 2002. – P. 1170–1187.
92. Rogers DG, Chasalow FI, Blethen SL. (1985) Partial Deficiency in 17-Ketosteroid Reductase Presenting as Gynecomastia. Steroids, 45: 195–200.
93. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. Cancer 2005;104(3):521–4. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968690
94. Sarafoglou K., Ostrer H. Familial Sex Reversal: A Review // J. Clin. Endoc. Metab. – 2000. – Vol. 85. – P. 483–493.
95. Sawada Y, Ackerman D, Behrman SJ. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. Fertil Steril 1967;18(6):775–81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973
96. Scolfaro Ribeiro M., Aparecida Cordinalli I., Gabos StuchiPerez E. et al. Morphometry and histology of gonads from 13 children with dysgenetic male pseudohermaphroditism // APГ. Pathol. Lab. Med. – 2001. – Vol. 125. – P. 652–656.
97. Scorer CG. The descent of the testis. Arch Dis Child 1964;39:605–9. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14230757
98. Sedlmeyer I.L., Palmert M.R. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center // J. Clin. Endocr. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 1613.

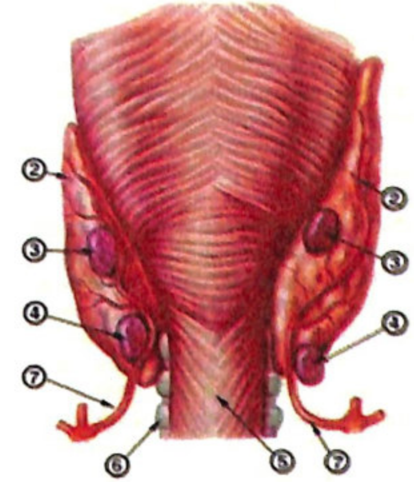
Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

99. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. Proc Soc Exp Biol Med 1953;82(4):686–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13055973
100. Skakkebaek NS, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 2001;16(5):972–8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11331648
101. Smith KD, Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. J Am Med Assoc 1973;223(7):774–7. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4739258
102. Soenger P., Albertsson Wikland R., Conway G.S. et al. Recomendacions for the diagnosis and management of Turner Syndrom //J. Clin. Endocr. Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 3061–3069.
103. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jegou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Muller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. Environ Health Perspect 1996;104(Suppl 4):741–803. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8880001
104. Tremblay RR. Practical consequences of the validation of a mathematical model in assessment of partial androgen deficiency in the aging male using bioavailable testosterone. Aging Male 2001;4:23–9
105. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JL. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free hormones in serum. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3666
106. Vermeulen A. Androgen Replacement Therapy in the Aging Male. A Critical Evaluation. J Clin Endocrinol Metabol 2001; 86 (6): 2380–90.
107. Wales J.K.H. et al. Pediatric Endocrinology and Growth. – 2nd ed. – 2003. – P. 41–85.
108. Wang C, Cunningham G, Dobs A et al. Long-Term Testosterone Gel (AndroGel) Treatment Maintains Beneficial Effects on Sexual Function and Mood, Lean and Fat Mass, and Bone Mineral Density in Hypogonadal Men. J Clin Endocrinol Metabol 2004; 89 (5): 2085–98.
109. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobbs A, Snyder PJ, GunmnСТГam G, et at. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2839
110. Watson PF. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. Reprod Fertil Dev 1995;7(4):871–91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711221
111. Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, Hadziselimovic F. Fertility potential: a comparison of intraabdominal and intracanalicular testes by age groups in children. Horm Res 2001;55(1):18–20. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11423737
112. Wilson JD, Aiman J, MacDonald PC. (1980) The Pathogenesis of Gynecomastia. Advances in Internal Medicine 25: 1–32.
113. Wilson, JD. (2001) Androgens, Androgen Receptors, and Male Gender Role Behavior. Hormones and Behavior 40: 358–366.
114. Woolley DM, Richardson DW. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. J Reprod Fertil 1978;53(2):389–94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/567693
115. Yavetz H, Harash B, Paz G, Yogev L, Jaffa AJ, Lessing JB, Homonnai ZT. Cryptorchidism: incidence and sperm quality in infertile men. Andrologia 1992;24(5):293–97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356318

Глава 8. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

8.1. ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Гиперпаратиреоз – заболевание эндокринной системы, обусловленное избыточной секрецией паратгормона и характеризующееся выраженным нарушением обмена кальция и фосфора.



Паращитовидные железы (glandulae parathyroideae; синоним: околощитовидные железы, паратиреоидные железы, эпителиальные тельца) – железы внутренней секреции, продуцирующие гормон, участвующий в регуляции кальциевого и фосфорного обмена.

У человека обычно две пары паращитовидных желез – верхняя и нижняя, однако число паращитовидных желез может варьировать от 4 до 12. Верхние паращитовидные железы располагаются на задней поверхности щитовидной железы, на уровне верхних полюсов ее долей, вне капсулы (рисунок 1). Нижние паращитовидные железы расположены, как правило, на уровне нижних полюсов долей щитовидной железы, однако паращитовидные железы этой пары, как и добавочные паращитовидные железы, могут находиться в толще щитовидной железы, под ее капсулой, в переднем или заднем средостении, у вилочковой железы, позади пищевода, вблизи сонной артерии в месте ее бифуркации и др.

Паращитовидные железы имеют округлую или удлиненную форму, они слегка сплющены, длина каждой железы 2–8 мм, ширина 3–4 мм, толщина 1,5–3 мм. Масса всех паращитовидных желез в среднем составляет около 0, 5 г (масса нижних паращитовидных желез всегда больше массы верхних).

Каждая паращитовидная железа покрыта тонкой соединительнотканной капсулой, от которой внутрь железы отходят перегородки, в них располагаются кровеносные сосуды и вазомоторные нервные волокна. Кровоснабжение паращитовидных желез осуществляется в основном нижней щитовидной артерией, венозная кровь из паращитовидных желез собирается в вены щитовидной железы, трахеи и пищевода. Каждая паращитовидная железа иннервируется симпатическими волокнами верхних и нижних шейных, а также звездчатых узлов симпати-

ческого ствола своей половины, а парасимпатическая иннервация обеспечивается блуждающим нервом.

Паренхима паращитовидных желез взрослого человека состоит преимущественно из так называемых главных паратироцитов, среди которых различают темные главные и светлые главные клетки, и небольшого числа паратироцитов, избирательно окрашивающихся кислотными красителями, – так называемых ацидофильных паратироцитов. В паренхиме паращитовидных желез можно обнаружить клетки переходного типа между главными и ацидофильными паратироцитами, которые располагаются чаще всего по периферии желез. Различают также паратироциты, получившие название «пустых» (так называемые водянистые клетки). Главные паратироциты образуют гроздья, тяжи и скопления, а у людей пожилого возраста – и фолликулы с гомогенным коллоидом. В ткань паращитовидных желез могут быть вкраплены К-клетки, продуцирующие кальцитонин, их обнаруживают преимущественно в околокапиллярной зоне нижних паращитовидных желез.

Эпидемиология. В настоящее время первичный гиперпаратиреоз – одна из самых распространённых эндокринопатий, занимающая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Первичным гиперпаратиреозом страдает примерно 1% взрослого населения. Риск его возникновения превышает 2% в возрасте старше 55 лет, женщины страдают этим заболеванием в 2–3 раза чаще мужчин (мужчины 1:2000, женщины постменопаузального возраста 1:500). Заболеваемость первичным гиперпаратиреозом составляет 20–200 новых наблюдений на 100 000 населения. В США ежегодно регистрируют около 100 000 случаев, это составляет 15, 4 на 100 000, а среди пожилых людей – 150 случаев на 100 000 человек. В Европе этот показатель выше, в среднем 300 случаев на 100 000 человек. По мере старения населения частота первичного гиперпаратиреоза будет неуклонно возрастать.

Классификация

Гиперпаратиреоз:

первичный (болезнь Реклингхаузена),

вторичный,

третичный.

Этиология

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – **патология собственно паращитовидных желёз.** Вызывается:

- солитарной аденомой (80–85%),
- множественной аденомой (2–3%),
- гиперплазией желёз (2–12%),
- карциномой паращитовидной железы (менее 5%).

Вторичный гиперпаратиреоз – патология, обусловленная компенсаторным повышением продукции паратгормона в ответ на длительную гипокальциемию.

Причины:

- недостаточность кальция в пище,
- синдром мальабсорбции,
- хроническая почечная недостаточность,
- патология костной системы (остеомаляция, деформирующая остеодистрофия),
- гиповитаминоз D.

Третичный гиперпаратиреоз – состояние, возникающее с развитием автономно функционирующей аденомы паращитовидной железы на фоне длительно существующего вторичного гиперпартиреоза.

Псевдогиперпаратиреоз – состояние, возникающее при гиперпродукции паратгормона эктопическими опухолями.

Этиология и патогенез ПГПТ. ПГПТ обусловлен аденомой или гиперплазией и, реже, карциномой околощитовидных желез (ОЩЖ). В большинстве случаев выявляется солитарная паратирома, реже – множественные аденомы, гиперплазия и рак ОЩЖ. Гиперпаратиреоз, сопровождающийся гиперплазией ОЩЖ или множественными аденомами, как правило, сочетается с наследственными синдромами: множественными эндокринными неоплазиями 1-го типа (МЭН–1), синдромом гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти, синдромом семейного изолированного гиперпаратиреоза и семейной гиперкальциурией. Что касается спорадических форм, то, помимо возраста и пола, существенным фактором риска является облучение области шеи с диагностической или лечебной целью.

Аденомы ОЩЖ обычно доброкачественные. В соответствии с современными данными, развитие аденомы ОЩЖ связано с двумя типами мутаций: I тип – мутация в митотическом контроле и II тип – мутация механизма конечного контроля секреции ПТГ кальцием. К моноклональным опухолям ОЩЖ относят и аденомы, наблюдаемые при МЭН–1, спорадической (несемейной) гиперплазии и вторичной или третичной гиперплазии ОЩЖ при хронической почечной недостаточности (ХПН) и уремии.

В других случаях под влиянием различных факторов (низкий уровень кальция или кальцитриола) возникает популяция быстро пролиферирующих клеток ОЩЖ, что может вызвать гиперплазию или гиперпластическую аденому. В таких случаях развивается поликлональная аденома.

Высказывается предположение, что нарушение физиологического действия витамина D является одним из факторов, предрасполагающих к развитию аденомы ОЩЖ. Сниженная экспрессия гена рецептора витамина D, вероятно, ухудшает $1,25(OH)_2D3$-опосредованный контроль паратиреоидных функций, и это имеет значение в патогенезе не только вторичного гиперпаратиреоза при ХПН, но и ПГПТ.

Клиническая картина ПГПТ. Клинически ПГПТ может проявляться бессимптомной формой, мягкой формой, клинически манифестирующей формой без осложнений и клинически манифестирующей формой с развитием осложнений.

Развитие клинических проявлений ПГПТ обусловлено гиперкальциемией, которая является следствием гиперсекреции ПТГ. При бессимптомной форме гиперкальциемия, как правило, умеренная, а клинические проявления неспецифичны.

Гиперкальциемия проявляется многочисленными симптомами и признаками заболевания, которые можно представить следующими группами:

1) проявления системного характера (общая слабость, дегидратация, кальцификация роговой оболочки, мягких и других тканей);

2) нарушения деятельности ЦНС (снижение концентрации внимания, депрессия, психозы, изменения сознания – от сумеречного сознания до комы);

3) патология костно-мышечной системы (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия, переломы, проксимальная миопатия);

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

4) расстройства функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, анорексия, запор, боль в животе при панкреатите и пептической язве);

5) нарушения функции почек (полиурия, полидипсия, изостенурия, снижение клубочковой фильтрации, почечнокаменная болезнь, нефрокальциноз);

6) нарушения функции сердечно-сосудистой системы (гипертензия, укорочение интервала QT, повышение чувствительности к препаратам дигиталиса).

Различают несколько клинических (манифестных) форм ПГПТ:

- костную – остеопоротическую, фиброзно-кистозный остеит, педжетоидную;
- висцеропатическую – с преимущественным поражением почек, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы;
- смешанную.

Поражение костной системы – один из постоянных симптомов гиперпаратиреоза. Костные потери в периферическом скелете сначала выявляются в концевых отделах трубчатых костей вследствие преобладания здесь губчатой кости. Эндостальная резорбция играет главенствующую роль при ПГПТ. Результатом этого процесса является расширение костномозгового канала с истончением кортикального слоя. Ранее считалось, что одним из наиболее частых поражений костной системы при гиперпаратиреозе является генерализованный фиброзно-кистозный остеит, который наблюдали более чем у 50% больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания эти поражения костной ткани выявляют реже (10–15%). Кисты и гигантоклеточные опухоли располагаются, как правило, в длинных трубчатых костях и обнаруживаются при рентгенографии. Кисты также находят в костях запястья, ребрах, костях таза. Гигантоклеточные опухоли на рентгенограммах имеют сетчатую структуру и характерный вид пчелиных сот. При гистологическом исследовании поражений костной ткани выявляют уменьшение числа трабекул, увеличение многоядерных остеокластов и замещение клеточных и костномозговых элементов фиброваскулярной тканью. Остеопоротический вариант характеризуется прогрессирующим снижением костной массы в единице объема кости по отношению к нормальному показателю у лиц соответствующего пола и возраста, нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к повышенной хрупкости костей и увеличению риска их переломов от минимальной травмы и даже без таковой. При ПГПТ часто фиксируют диффузное снижение минеральной плотности кости (МПК), которое бывает трудно отличить от возрастного или постменопаузального остеопороза. Считается, что более частое выявление остеопороза связано с более ранней диагностикой гиперпаратиреоза, когда процессы, характерные для фиброзно-кистозного остеита, сформировались еще не полностью. Эти данные отражают влияние невысокой концентрации ПТГ, вызывающего диффузный остеолизис, а не локализованную остеокластическую пролиферацию. Наряду с этим у отдельных больных выявляют характерную субпериостальную резорбцию костной ткани(рисунок 8.1.1.), чаще всего локализующуюся в фалангах пальцев кисти. При этом резорбция преобладает над остеообразованием, что находит свое отражение в изменении уровней маркеров костной резорбции.

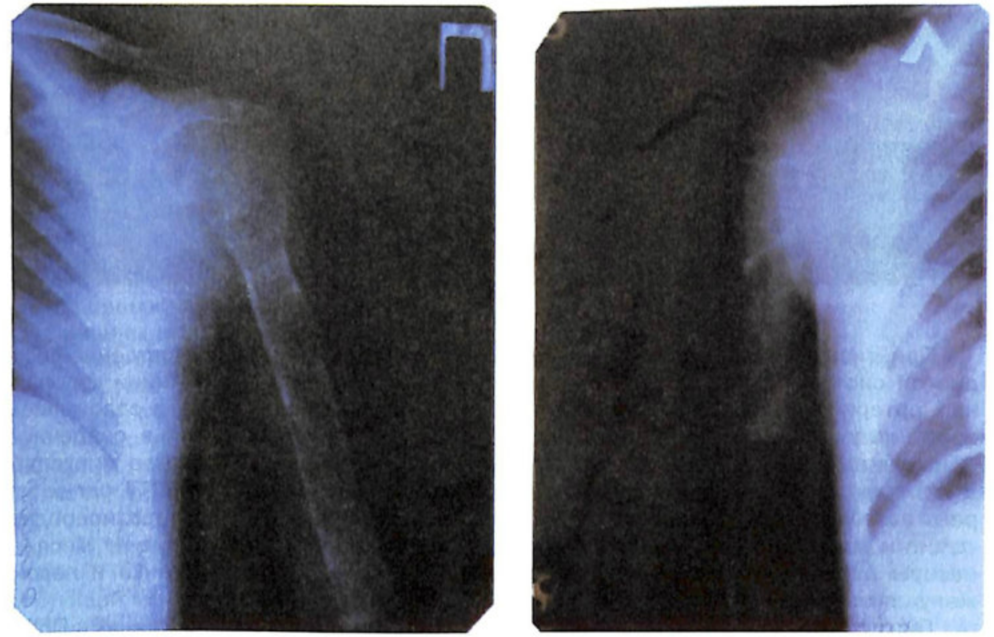


Рис. 8.1.1. Рентгенологические снимки плечевых костей. Определяется истончение кортикального слоя, наличие кист эпулидов

В большинстве случаев у больных с ПГПТ происходят изменения в костях позвоночника, характеризующиеся различной степенью остеопороза от незначительной деформации позвонков до характерного «рыбьего позвонка», иногда с переломами тел позвонков. В этих случаях больные указывают на уменьшение роста за время заболевания. У многих пациентов имеются жалобы на боли в спине, усиливающиеся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Нередко при ПГПТ наблюдают поражение суставов – хондрокальциноз (отложение кристаллов фосфатгидрата кальция).

Висцеральная форма с преимущественным поражением почек встречается более чем в 60% случаев первичного манифестного гиперпаратиреоза, иногда поражение почек может быть единственным его проявлением и чаще протекает в виде мочекаменной болезни (рис. 3). В 13–15% случаев выявляются одиночные камни, в 25–30% – множественные и в 30–32% случаев – конкременты в обеих почках.

В случаях висцеральных проявлений гиперпаратиреоза, например, в виде мочекаменной болезни, хирургическое удаление камня не приводит к выздоровлению, конкременты могут образоваться и в другой почке, а нередко и в оперированной. Однако прогноз мочекаменной болезни после удаления аденомы ОЩЖ благоприятный, если не развилась ХПН. Конкременты в почках при гиперпаратиреозе состоят из оксалата или фосфата кальция.

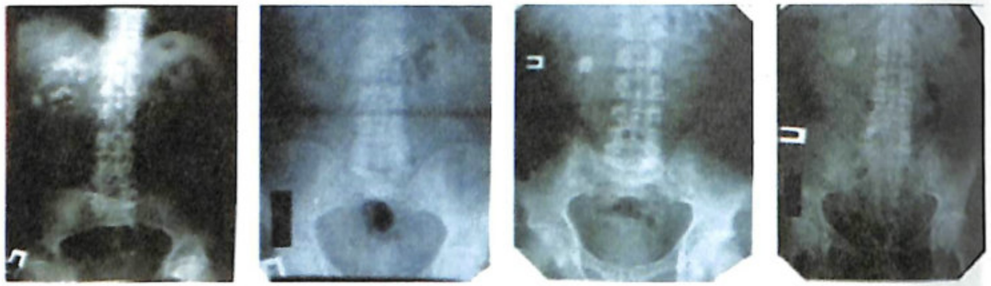


Рис. 8.1.2. Камни почек у пациентов с ПГПТ

При висцеральной форме с преимущественным поражением сердечно-сосудистой системы ПГПТ сопровождается гипертензией, кальцификацией коронарных артерий и клапанов сердца, гипертрофией левого желудочка и отложением солей кальция в мышцу сердца и др. Отложение солей кальция в сердечную мышцу может вызвать некроз миокарда с клиникой острого инфаркта миокарда. В проспективном исследовании T. Stefenelli et al. установили, что ПТГ per se играет важную роль в поддержании гипертрофии миокарда. После паратиреоидэктомии и нормализации уровня кальция в сыворотке крови в течение 41 месяца, авторы наблюдали регресс гипертрофии перегородки, задней стенки и левого желудочка на 6–21%.

Гастроинтестинальная симптоматика выявляется у половины больных с ПГПТ. Больные предъявляют жалобы на анорексию, запоры, тошноту, метеоризм, похудание. Пептические язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки встречаются в 10–15% случаев, панкреатит – в 7–12%, реже панкреокалькулез и панкреокальциноз. Развитие язвы желудка при гиперкальциемии связано с повышением под воздействием гиперпаратиреоза секреции гастрина и соляной кислоты, которая возвращается к норме после удаления аденомы ОЩЖ. Течение язвы желудка при ПГПТ характеризуется более выраженной клинической картиной (частые обострения с сильным болевым синдромом, возможны перфорации), чем при язвенной болезни желудка, обусловленной другими факторами.

Кроме вышеописанных симптомов, в редких случаях при ПГПТ наблюдается некроз кожи вследствие отложения солей кальция, кальцификация ушных раковин, ободковый кератит (линейная кератопатия), развивающийся вследствие отложения солей кальция в капсулу роговицы глаза.

Одним из серьезных осложнений ПГПТ является гиперкальциемический криз. Увеличение содержания кальция выше 3, 49–3, 99 ммоль/л (14–16 мг/100 мл) приводит к развитию признаков интоксикации, свойственной гиперкальциемии.

Гиперкальциемический криз является тяжелым осложнением ПГПТ, возникающим на фоне переломов, инфекционных заболеваний, беременности, иммобилизации, приема всасывающихся антацидов (карбонат кальция). Он развивается внезапно, при этом возникают тошнота, неукротимая рвота, жажда, острая боль в животе, боль в мышцах и суставах, высокая лихорадка, судороги, спутанность сознания, ступор, кома. Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%. На фоне анурии появляется сердечно-сосудистая недостаточность. Если гиперкальциемия повышается до 4, 99 ммоль/л (20 мг/100 мл), то угнетается деятельность ЦНС с торможением функции дыхательного и сосудодвигательного центров и развивается необратимый шок.

Лабораторные исследования. В ходе лабораторного исследования кардинальным признаком при подозрении на ПГПТ служит повышение уровня ПТГ, которое в большинстве случаев сопровождается гиперкальциемией. Постоянным признаком гиперпаратиреоза является гиперкальциемия; гипофосфатемия менее постоянна, чем повышение кальция в сыворотке крови. Содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови увеличено. Реже встречается гипомагнезиемия. Наряду с этим повышена экскреция кальция, фосфора с мочой.

У некоторых больных с повышенным уровнем ПТГ концентрация общего кальция в сыворотке оказывается нормальной. Это состояние принято называть нормокальциемическим вариантом ПГПТ.

Причины нормокальциемического варианта ПГПТ:
- почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция);
- нарушение всасывания кальция в кишечнике;
- авитаминоз D.

Чтобы отличить гиперпаратиреоз с авитаминозом D от изолированного авитаминоза D, проводят пробное лечение витамином D. На фоне заместительной терапии витамином D у больных с гиперпаратиреозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным авитаминозом D восстанавливается нормокальциемия. Преходящая нормокальциемия может встречаться на ранних стадиях развития ПГПТ. Чтобы подтвердить диагноз гиперпаратиреоза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией, проводят провокационную пробу с тиазидными диуретиками.

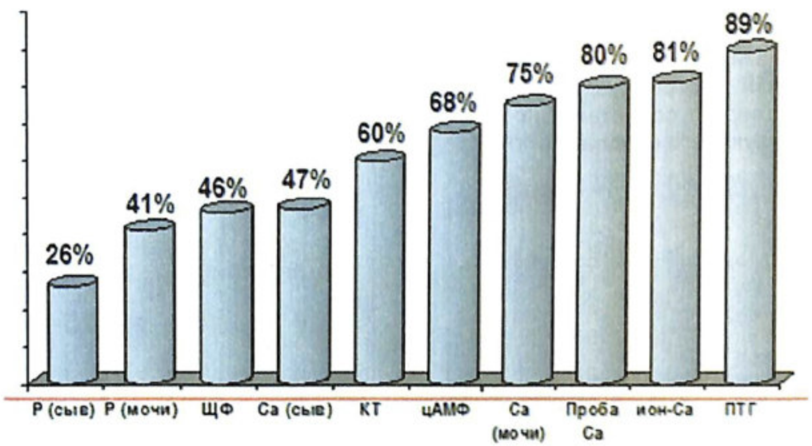


Рис. 8.1.3. Ретроспективный анализ ценности биохимических, радиоиммунологических методов диагностики ПГПТ

Диагноз гиперпаратиреоза подтверждается определением содержания ПТГ в сыворотке крови. Разработаны чувствительные методы определения ПТГ в крови: иммунорадиометрический (IRMA) и иммунохемилюминометрический (ICMA).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таким образом, основание для постановки диагноза ПГПТ – это стойкая гиперкальциемия и повышение уровня ПТГ в сыворотке (рис. 4).

Инструментальные исследования. Для выявления костных изменений проводят рентгенографию трубчатых костей, костей таза, грудного и поясничного отдела позвоночника, остеоденситометрию поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, лучевой кости.

Выяснение природы гиперкальциемий и установление диагноза гиперпаратиреоза должны проводиться комплексно, включая исследования с целью определения локализации аденомы или гиперплазии ОЩЖ: ультразвуковое исследование (УЗИ), артериографию, сцинтиграфию, селективную катетеризацию вен и определение содержания в оттекающей от железы крови ПТГ, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ).

УЗИ ОЩЖ. Чувствительность метода составляет от 34% до 95%, специфичность достигает до 99%. Результаты исследования зависят от опыта специалиста по ультразвуковой диагностике, массы ОЩЖ (при массе железы менее 500 мг чувствительность существенно снижается до 30%). Метод не информативен при атипичной локализации ОЩЖ – за грудиной, в позадипищеводном пространстве.

Сцинтиграфия. Как правило, выполняется с таллием 201Tl, технецием пертехнатом 99 mTc, которые накапливаются в щитовидной железе и в увеличенных ОЩЖ. Одним из последних методов является сцинтиграфия с использованим Технетрила–99Tc (99mTc-sestamibi-scintigraphy) – комплекса технеция 99 m и метоксиизобутилнитрила. По сравнению с 201Tl сцинтиграфия с Технетрилом–99Tc характеризуется значительно меньшей лучевой нагрузкой и большей доступностью, чувствительность метода достигает 91% (рисунок 5). Следует отметить, что при наличии в костях гигантоклеточных опухолей, которые бывают при тяжелых формах ПГПТ и выявляются рентгенологически, накопление 99mTc в очагах поражения этих костей может дать ложноположительный результат топической диагностики, что следует иметь в виду при оценке данных сцинтиграфии ОЩЖ, которые следует сопоставить с результатами рентгенологического исследования соответствующего отдела скелета.

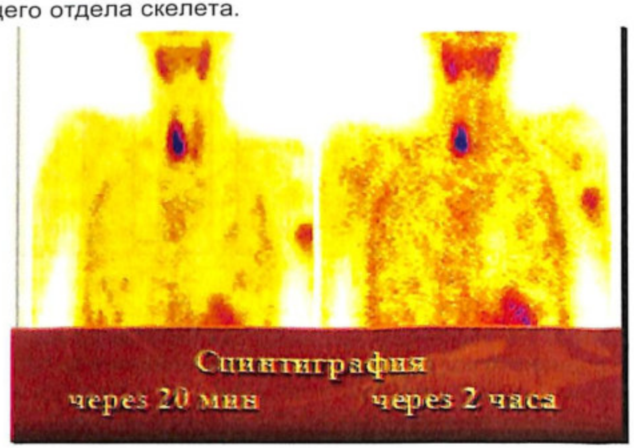


Рис. 8.1.4. Сцинтиграфия

КТ позволяет выявить аденомы ОЩЖ размером 0, 2–0, 3 см. Чувствительность метода составляет от 34% до 87%. Недостатком метода является нагрузка в виде ионизирующей радиации.

Некоторые авторы считают **МРТ** одним из наиболее эффективных методов визуализации ОЩЖ, но в связи с высокой стоимостью и длительностью времени, затрачиваемого для получения изображения, он не применяется достаточно широко. Существует мнение, что ОЩЖ, расположенные в тканях щитовидной железы, значительно труднее дифференцировать при МРТ, чем при помощи УЗИ, но, ориентируясь на последние данные, можно считать, что МРТ является достаточно чувствительным методом (50–90%).

К инвазивным методам исследования относится тонкоигольная аспирационная биопсия ОЩЖ под контролем УЗИ, селективная артериография, катетеризация вены и взятие оттекающей от железы крови для определения в ней ПТГ. Инвазивные методы используют в случае рецидива ПГПТ или после неудачной ревизии ОЩЖ при сохранении признаков ПГПТ.

Однако иногда, несмотря на применение всех методов исследования, подтвердить наличие аденомы не представляется возможным, а течение заболевания не позволяет продолжать консервативную терапию. В этих случаях рекомендуется операция, во время которой проводят ревизию всех ОЩЖ. Чаще (60–75%) аденома располагается в нижних ОЩЖ, и обнаружение опухоли в одной из них, как правило, исключает аденому в остальных ОЩЖ. Тем не менее, ревизия остальных желез обязательна.



Лечение первичного гиперпаратиреоза. Выбор терапии. Выбор метода лечения зависит от наличия или отсутствия аденомы ОЩЖ, от степени выраженности гиперкальциемии и наличия осложнений, таких как нефрокальциноз, язвенная болезнь желудка и др. При наличии подтвержденной опухоли, гиперкальциемии и осложнений рекомендуется операция. По данным консенсуса по диагностике и ведению больных с ПГПТ, хирургическое вмешательство показано в следующих случаях:

1) концентрация общего кальция в сыворотке крови на 0, 25 ммоль/л (1 мг%) превышает норму, установленную в данной лаборатории для данной возрастной группы;

2) снижение скорости клубочковой фильтрации более чем на 30% по сравнению с нормой, установленной в данной лаборатории для данной возрастной группы;

3) висцеральные проявления ПГПТ;

4) суточная экскреция кальция более 400 мг;

5) снижение МПК кортикальных костей более чем на 2,5 SD по Т-критерию;

6) возраст менее 50 лет.

Хирургические методы лечения. Как правило, при операциях на ОЩЖ по поводу ПГПТ производят ревизию всех четырех ОЩЖ, так как не всегда предоперационная топическая диагностика выявляет множественные аденомы и гиперплазии, аденомы добавочных желез.

В случае постановки диагноза ПГПТ во время беременности, паратиреоидэктомия допустима во II триместре беременности.

Определенными особенностями характеризуется оперативная тактика в отношении рака ОЩЖ. Рак ОЩЖ, как правило, медленно растет и редко дает метастазы. При полном удалении железы без повреждения капсулы прогноз благоприятный. В некоторых случаях рак ОЩЖ более агрессивен, и уже при первой операции обнаруживают метастазы в легкие, печень и кости. Не всегда можно сразу определить, что первичная опухоль представляет собой именно рак; при гистологическом исследовании неинвазивной опухоли можно обнаружить увеличение числа фигур митозов и фиброз стромы железы. Рак ОЩЖ часто диагностируется ретроспективно. Гиперпаратиреоз, обусловленный раком ОЩЖ, часто невозможно отличить от других форм ПГПТ. В то же время известно, что рак ОЩЖ часто сопровождается тяжелой гиперкальциемией. Поэтому при уровне кальция в крови более 3, 5–3, 7 ммоль/л хирургу надо быть особенно внимательным, чтобы не допустить повреждения капсулы при удалении пораженной железы (рис. 8.1.5).

Частота осложнений и смертность при хирургическом лечении ПГПТ не велики, а выздоровление наступает более чем в 90% случаев. При успешном вмешательстве послеоперационный период протекает, как правило, без осложнений. Необходимо 2 раза в сутки определять содержание кальция в крови; при его быстром снижении рекомендуется прием препаратов кальция. Проводят постоянный контроль ЭКГ.

К наиболее часто встречающимся послеоперационным осложнениям относятся: повреждение возвратного гортанного нерва, транзиторная или стойкая гипокальциемия, очень редко гипомагниемия, у больных, страдавших до операции тяжелой гиперкальциемией, может развиться «синдром голодных костей». При

проведении трансплантации ОЩЖ в верхнюю треть предплечья, с целью избежания послеоперационного гипопаратиреоза, у 2–3% больных развивается трансплантатзависимый гиперпаратиреоз (Рисунок 8.1.7). При возникновении рецидива гиперпаратиреоза производят операцию по удалению трансплантата.



Рис. 8.1.5. Удаление аденомы ОЩЖ.



Рис. 8.1.6. Пациентка А. Диагноз. Смешанная форма ПГПТ. Патологический перелом обеих бедренных костей, нижней трети обеих большеберцовых костей. МКБ. Множественные камни обеих почек, мочевого пузыря. Снимки до операции, после операции через 6 месяцев и 2 года.



Рис. 8.1.7. Трансплантатзависимый гиперпаратиреоз. Операция по удалению трансплантата.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение послеоперационной гипокальциемии («синдрома голодных костей»). Большинство клинических симптомов ПГПТ после успешного оперативного вмешательства подвергаются обратному развитию. После хирургического лечения ПГПТ, т.е. после устранения гиперпродукции ПТГ, отмечается достаточно быстрое обратное развитие клинической симптоматики и биохимических показателей. После адекватно проведенного хирургического лечения в ряде случаев имеет место гипокальциемия, требующая применения витамина D или его активных метаболитов и препаратов кальция. Для ликвидации синдрома «голодных костей» при костной форме гиперпаратиреоза в послеоперационном периоде назначаются препараты кальция в дозе 1500–3000 мг (по кальций-элементу) в сочетании с альфакальцидолом (Этальфа, Альфа Д3-Тева) по 1,5–3,0 мкг в день и/или дигидротахистеролом (Дигидротахистерол, А.Т. 10) по 20–60 капель в день. При стойкой нормокальциемии дозы постепенно снижаются до поддерживающих: 1000 мг кальция и 1–1,5 мкг альфакальцидола на 0, 5–2 года. В нашей практике чаще назначается Кальций-Д3 Никомед Форте (в 1 жевательной таблетке 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D3) в сочетании с альфакальцидолом. Эти препараты хорошо переносятся, удобны в применении и безопасны.

Лечение пациентов с мягкими формами ПГПТ. Пациентов старше 50 лет с легкой гиперкальциемией, нормальной или слегка сниженной массой костей и нормальной или незначительно нарушенной функцией почек можно лечить консервативно. В этих случаях рекомендуется:

увеличить прием жидкости;
ограничить прием натрия, белка и кальция;
принимать диуретики;
принимать препараты, снижающие скорость резорбции костной ткани.

По данным 10-летнего проспективного исследования 120 пациентов с ПГПТ, подвергавшихся или не подвергавшихся оперативному лечению, авторы пришли к выводу об отсутствии значимых различий в биохимических показателях и показателях минеральной плотности костной ткани у неоперированных пациентов при малосимптомном и бессимптомном гиперпаратиреозе. Однако был выявлен ряд пациентов, у которых в процессе наблюдения возникли показания к хирургическому лечению (возникновение или прогрессирование мочекаменной болезни, отрицательная динамика минеральной плотности кости, малотравматичные переломы). При этом, если у пациентов с ПГПТ ухудшение признаков заболевания не отмечается, от хирургического лечения можно воздержаться.

При мягких формах ПГПТ с умеренным снижением МПК у женщин в период менопаузы рекомендуют назначение препаратов эстрогенов или бисфосфонатов для предотвращения прогрессирования остеопороза. В последние годы чаще назначают бисфосфонаты. Целью назначения бисфосфонатов для длительного применения является коррекция остеопороза, а не снижение уровня ПТГ, но возможно уменьшение гиперкальциемии. При терапии бисфосфонатами применяются памидроновая кислота (Памидронат медак), ризедронат, алендронат.

Следует подчеркнуть, что эффективность перечисленных методов лечения сильно варьирует в зависимости от патогенетической разновидности гиперкальциемии и индивидуальной чувствительности больного к тому или другому препарату. В лечебной тактике должна обязательно учитываться динамика лабораторных показателей и возможность уменьшения гиперкальциемии.

8.2. НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ

Гормональная регуляция обмена кальция. В организме кальций выполняет ряд важных физиологических функций. Кальций является структурным компонентом костной ткани, необходим для сопряжения нервного возбуждения и ответной реакции на него – мышечного сокращения; служит важнейшим посредником в передаче сигналов с мембраны на внутриклеточные структуры, является компонентом каскада ферментов свертывания крови, медиатором действия гормонов, ферментов и других биологически активных веществ, «катализатором» многих ферментативных реакций (гликолиз, глюконеогенез), обеспечивает межклеточные контакты и взаимодействие и т.д. В костях содержится 90% кальция и фосфора организма, причем непременным условием роста и нормального состояния скелета яв-ляется постоянное и сбалансированное поступление кальция и фосфора с пищей.

Кальций всасывается в тонком кишечнике в присутствии активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксихолекальциферола. С водой и пищей в организм здорового взрослого человека в сутки поступает около 1 г. кальция, однако всасывается в кишечнике менее 1/3 этого количества, и, кроме того, примерно 200 мг поступает обратно в просвет кишечника со слущенным эпителием, желчью, ферментами и т.п. Основное количество кальция (около 1000 г.), преимущественно в виде слабо диссоциирующих солей (апатитов), находится в костях, причем обмен его между костью и кровью за сутки составляет более 0,5 г. Экскреция кальция с мочой у здоровых взрослых (около 10 мг/кг массы тела в сутки) в норме соответствует его поступлению. У детей и подростков имеется положительный баланс кальция, поскольку существенная его часть поступает в костную ткань и поэтому у детей любого возраста экскреция кальция с мочой не превышает 6 мг/кг/сутки. После 40–45 лет усиливаются потери кальция из костей, и может развиваться отрицательный баланс кальция.

Концентрация кальция во вне- и внутриклеточных жидкостях поддерживается в очень узких пределах, причем содержание внутриклеточного кальция примерно в 10000 раз меньше, чем вне клетки.

В крови кальций присутствует в виде: а) ионов (Са++), составляющих около 45-50% от общего количества кальция, б) недиссоциированных солей – цитрата, фосфата, карбоната и сульфата и в) в комплексе с кальций-связывающим белком, главным образом альбумином. Концентрация общего кальция в крови достаточно стабильна, но зависит от изменения pH крови, содержания в плазме кальций-связывающих белков, преимущественно альбуминов и ионов, и в ряде случаев (ацидоз, гипо- или гиперальбуминемия) может несколько отклоняться от средних показателей.

Поскольку только Са++ обладает биологической активностью, в организме существует система, поддерживающая постоянную концентрацию ионизированного кальция в плазме крови и регулирующая взаимодействие органов, непосредственно обеспечивающих гомеостаз кальция, включающая основные регуляторы обмена кальция – паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ) и метаболиты витамина D. Помимо этого, в регуляции обмена кальция прямо или косвенно принимают участие тиреоидные, половые гормоны, ИФР-I, ИФР-II, ИФРСБ, ПТГ-подобные пептиды, интерлейкины, трансформирующие факторы роста -α и -β, тромбоцитарные факторы роста α и β и др.

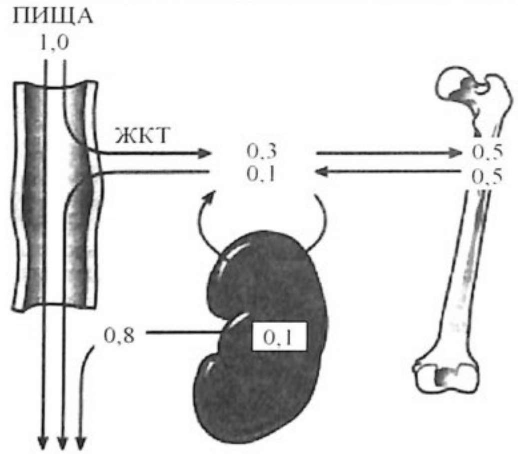


Рис. 8.2.1. Схема обмена кальция в организме (количественные показатели в граммах по AuerbachG.D., MarxS.J., SpitgelA.M., 1985).

Паратиреоидный гормон синтезируется и секретируется клетками околощитовидных желез–паратиреоцитами. Ген ПТГ картирован на 11 хромосоме. ПТГ состоит из 84 аминокислот (ПТГ1–84), который в тканях-мишенях (печень, почки, кость, сами околощитовидные железы) метаболизируется с образованием N-концевого, С-концевого и срединного фрагментов.

Биологической активностью обладает, помимо ПТГ1-84, и его N-концевой фрагмент, состоящий из 26 аминокислот. ПТГ активирует остеокласты и усиливает резорбцию костной ткани. Этот эффект ПТГ опосредован остеобластами: под влиянием ПТГ они начинают секретировать ИФР-I и цитокины, которые в свою очередь активируют остеокласты. В конечном итоге через 30–60 минут после повышения уровня ПТГ наблюдается повышение кальция в крови. Одновременно ПТГ в костной ткани усиливает пролиферацию клеток–предшественников остеокластов и остеобластов. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных отделах извитых почечных канальцев и одновременно подавляет канальцевую реабсорбцию фосфата и регулирует канальцевый транспорт бикарбоната и магния. Кроме того, ПТГ стимулирует синтез 1-α-гидроксилазы в проксимальных отделах почечных канальцев, контролирующей образование 1,25(OH)2D3 из 25(OH)D3. Таким образом, под влиянием ПТГ происходит повышение уровня кальция в крови за счет освобождения его из костной ткани, усиления реабсорбции в почках и усиления всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате активации метаболитов витамина D.

Витамин D–второй основной регулятор обмена кальция в организме. Суточная потребность в витамине D–400 МЕ (10 мкг) покрывается в основном (на 90%) за счет эндогенного его образования. Предшественник холекальциферола (витамин D3) синтезируется в эпидермисе из

7-дегидрохолестерина под действием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 280–310 микрометров путем термической изомеризации при температуре тела. Кроме того, витамин D3 поступает с пищей (рыбий жир, печень, яичный желток). В коровьем молоке содержится всего около 10 МЕ/л, а в женском – 100 МЕ/л витамина D3. Витамин D2 (эргокальциферол) образуется в клетках растений, дрожжей и всасывается в ЖКТ; основные источники – хлеб и крупы. Оба эти метаболита биологически не активны, в печени превращаются в 25-ди гидроксихолекальциферол–25(OH)D3,–кальцидиол–основной циркулирующий в крови метаболит витамина D, по концентрации которого можно судить о содержании в организме всех форм витамина D. Активная форма витамина D–дигидроксихолекальциферол $1,25(OH)2D_3$, уровень его в плазме составляет 0,1% по сравнению с концентрацией $25(OH)D_3$ Его гормональная активность в 10-100 раз выше предшествующего метаболита. Так же, как и гормонально-неактивная форма $24,25(OH)_2D_3$,$1,25(OH)_2D_3$ образуется в клетках проксимальных извитых канальцев почек под влиянием α-1-гидроксилазы. $1,25(OH)_2D_3$–главный стимулятор всасывания кальция и в эквивалентных количествах - фосфора в кишечнике, а также активной реабсорбции кальция и сопряженной реабсорбции неорганических фосфатов, чем способствует поддержанию в крови уровня кальция, необходимого для перестройки костной ткани и стимулирует минерализацию (активируя гены, регулирующие синтез остеокальцина, остеопонтина, кальбидина D, образование костных апатитов), образование органического матрикса (активируя синтез остеобластами костного коллагена 1-го типа) и резорбцию кости. Витамин D и его активные метаболиты, кроме того, оказывают влияние на иммунитет, повышая число циркулирующих в крови Т-лимфоцитов, но снижая количество активированных В-лимфоцитов.

Кальцитонин относят к типичным гормонам APUD-системы. Кальцитонин секрети-руется парафолликулярными (С-клетками) щитовидной железы, а у детей и клетками, нахо-дящимися в вилочковой и околощитовидных железах. Кальцитонин является главным фи-зиологическим антагонистом ПТГ, тормозит резорбцию костной ткани, снижая активность остеокластов, стимулирует остеобласты, способствуя образованию костной матрицы, а так-же тормозит канальцевую реабсорбцию кальция в почках и всасывание кальция в кишечни-ке.

ПТГ-подобные пептиды в отличие от ПТГ состоят не менее чем из 130 аминокислот, причем имеют одинаковые с ПТГ N-концевые фрагменты, что и обусловливает сходство их биологического эффекта.

Система гомеостаза кальция включает две петли отрицательной обратной связи–внутреннюю и внешнюю. Внутренняя петля «кровь ⇔ кость» обеспечивает поддержание концентрации кальция в крови за счет регуляции паратиреоидным гормоном его поступления из костной ткани. Кальцитонин, напротив, способствует поступлению и фиксации кальция в костной ткани. Внешняя петля регуляции включает системы «ЖКТ ⇒ кровь» и «кровь ⇔ почки». ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в проксимальных отделах извитых канальцев и образование 1,25(OH)2D3 в почках.

Скорость секреции ПТГ и кальцитонина зависит от уровня ионизированного кальция в крови, а синтез 1,25(OH)2D3 регулирует ПТГ. На концентрацию кальция в крови и разные звенья обмена в системе ЖКТ ⇒ кровь ⇔ кость; кровь ⇔ почки влияют другие гормоны (тиреоидные, половые, СТГ и др.).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

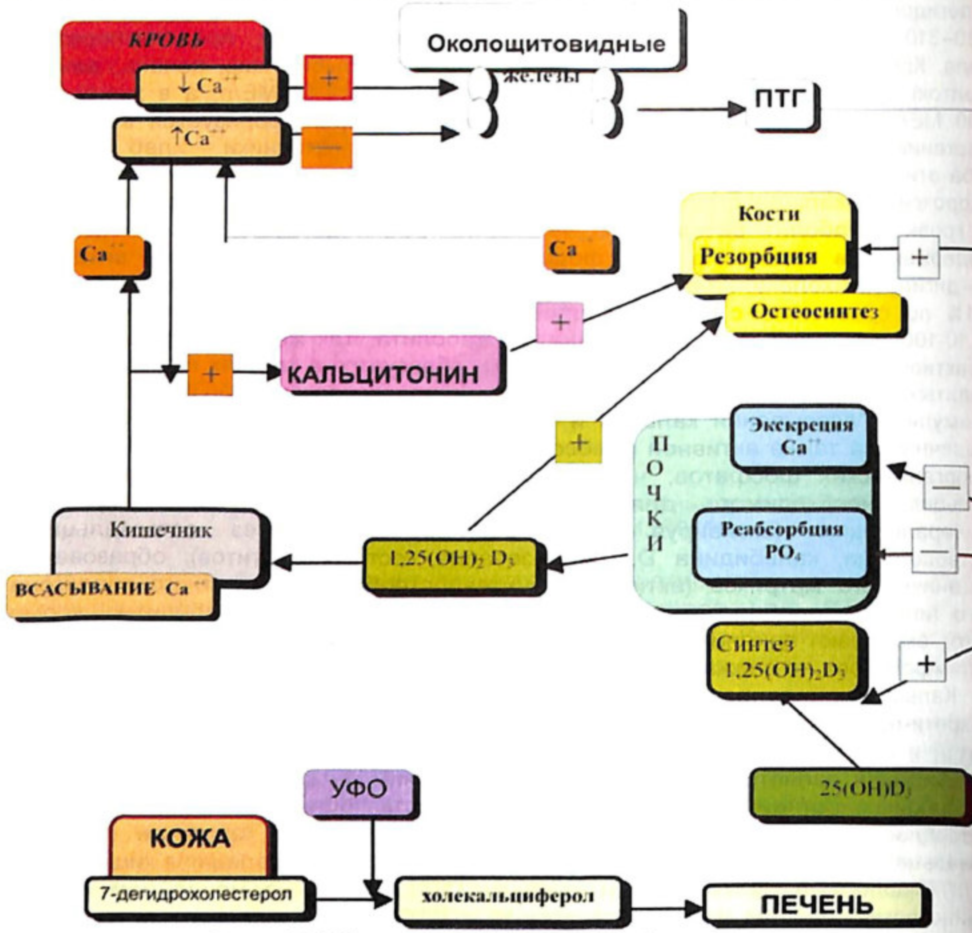


Схема 8.2.1. Гормональная регуляция обмена кальция

Диагностика нарушений обмена кальция

Обследование больных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена включает:

1. Определение уровней ионизированного и общего кальция и фосфата в крови и моче
2. Определение уровней общего белка (альбумина) магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы и pH крови.
3. ЭКГ.
4. Определение уровней ПТГ, кальцитонина, метаболитов витамина D в крови.
5. Проведение функциональных проб.
6. Рентгенологическое и денситометрическое исследование костей.





7. Исследование функции почек и ЖКТ.
8. Неврологическое обследование.

Определение кальция в биологических жидкостях.

На первом этапе определяют концентрации общего и ионизированного кальция, неорганических фосфатов в крови и экскрецию их с мочой. Обследование необходимо проводить повторно на свободной диете, и на диете с содержанием кальция 10 мг/кг и фосфора – 0, 9–1,5 г.

Таблица 8.2.1. Уровни кальция, фосфатов и активность щелочной фосфатазы в плазме крови (ионно-селективный электрод) (Тиц, Н.У.,

Возраст	Кальций (ммоль/л)		Фосфат неорганический (ммоль/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)
	Общий кальций (пределы)	Ионизированный кальций (пределы)		
Пуповинная кровь	2, 05–2,80	1,30–1,60	1,20–2,26	36–107
Недоношенные новорожденные	1,55–2,75		1,74–3, 52	
Доношенные новорожденные 1 час	2, 05–2,80	1,21–1,46	1,45–2,91	71–213
24 часа	1,75–3, 00	1, 10 –1,36		
5 дней	2,25–2,73	1,22–1,48		
10 дней – 2 года	2,25–2,75	1, 16–1,22	1,45–2,16	71–142
2–12 лет	2,20–2,70	1, 12–1,23	1,45–1,78	107–213
12–18 лет	2,10–2,55	1,20–1,38	1,45–1,78	<500
Взрослые	2,15–2,50	1, 15–1,27	0, 87–1,45	30–92

Примечание: Максимальные уровни общего кальция в крови отмечены в 20 часов, минимальные – в 2–4 часа (разница около 7%). Ложная гиперкальциемия возможна вследствие венозного стаза при взятии крови, поэтому кровь следует брать при минимальном пережатии вены, без мышечной нагрузки или после восстановления кровообращения в течение 1–2 минут. Соли кальция осаждаются на стекле, в связи с чем при длительном хранении образцов крови возможна ложная гипокальциемия.

Максимальные уровни фосфата в крови – в 10–11 часов, минимальные в 20 часов. Имеются сезонные колебания с повышенным уровнем фосфата в мае-июне и низким – зимой. У недоношенных детей уровень щелочной фосфатазы в крови в 1,5–2 раза выше, чем у доношенных новорожденных.

При невозможности прямого определения уровня ионизированного кальция в крови можно рассчитать концентрацию ионизированного кальция по формуле Мак-Лина и Гастингса в модификации Пейна с соавт.:

$$Ca^{++} = Ca - (0,025 \times A) + 1$$

где Ca^{++} – ионизированный кальций (ммоль/л); Ca – общий кальций (ммоль/л); А – концентрация альбумина (г/л)

Неврологическое обследование позволяет оценить эффект ионизированного кальция. Более точно это возможно при измерении времени ахиллова рефлекса, ориентировочно – по интенсивности сухожильных рефлексов и появлению

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

патологических рефлексов, свидетельствующих о нарушении нервно-мышечной проводимости. Довольно точным, хотя и неспецифическим показателем, отражающим концентрацию ионизированного кальция в крови, является ЭКГ.

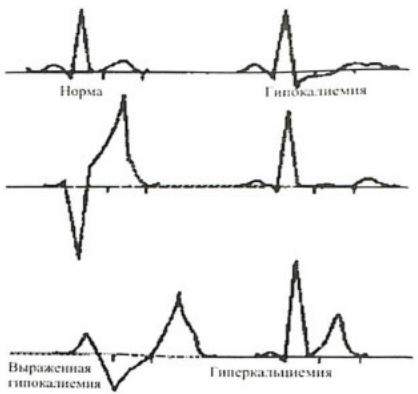


Рис. 8.2.2. Электрокардиографические признаки электролитных нарушений

*Для гипокальциемии характерно удлинение интервала QT и фрагмента ST, кроме того, можно выявить изменения зубца T в виде пика или инверсии.

Для гиперкальциемии типично укорочение ST.

Таблица 8.2.2.

Экскреция кальция и фосфатов с мочой (атомно-абсорбционная спектрофотометрия) (Тиц, Н.У.,

Потребление кальция с пищей	Кальций (ммоль/сут)		
	Возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	Взрослые
У детей и младенцев	до 0, 15 ммоль/кг в сутки (6, 0 мг/кг в сутки)		
При среднем потреблении Ca 800 мг/сут (20ммоль/сут)	0, 5–2,5	0, 5–3, 8	2,50–7, 50
При потреблении Ca менее 800 мг/сут (20 моль/сут)	–	–	1,25–3, 75
При отсутствии Ca в диете	–	–	0, 13–1,00
Потребление фосфата с пищей	Фосфат (ммоль/сут.)		
	Возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	Взрослые
При диете без ограничений (0, 4–1,3г/сут.)	1–13	12,9–42	19–58

Исследование кальцийрегулирующих гормонов в крови.

Определение содержания в крови гормонов, регулирующих гомеостаз кальция, и проведение функциональных проб имеет дополнительное значение в диагностике некоторых заболеваний, преимущественно при стертой клинической картине.

Таблица 8.2.3

Содержание кальцийрегулирующих гормонов в крови (ПИА). (Тиц Н.У., 1997)

Возраст Гормон	Пуповинная кровь	1–7 дней	1–16 лет	Взрослые
Кальцитонин (пг/мл)	25–150	70–348	<70	<150
Паратиреоидный гормон (нг/л) *ПТГ$_{1-84}$	<3		9–52	10–65
**ПТГ$_{1-34}$			14–21	8–24
***ПТГ			51–217	50–330
25(OH)D$_3$ (нг/мл)	8–60			
(нмоль/л)	20–150			
1,25 (OH)$_2$ D$_3$ (пг/мл)	16–76			
(пмоль/л)	38–182			

*ПТГ$_{1-84}$ – Интактная молекула ПТГ

** ПТГ$_{1-34}$ – N-концевой фрагмент, обладающий биологической активностью целой молекулы ПТГ$_{1-84}$

***ПТГ– Неактивные C-концевой и среднемолекулярные фрагменты, составляющие около 90% циркулирующего ПТГ. Выводятся почками.

N-концевой фрагмент молекулы ПТГ отвечает за связывание с рецептором в тканях и в свободном виде в крови не обнаруживается. Напротив, C-концевой фрагмент в крови исчезает медленнее, чем ПТГ$_{1-84}$ и его уровень повышается при почечной недостаточности. Ранее для определения ПТГ в сыворотке методом РИА использовали антитела к C-концевому фрагменту, при этом нередко получали ложноположительные результаты. В настоящее время используют двойной иммунорадиометрический метод, который позволяет точно определить концентрацию ПТГ$_{1-84}$ в крови.

Сопоставление концентраций кальция и ПТГ в крови имеет важное диагностическое значение и может быть первым исследованием в ходе дифференциальной диагностики нарушений обмена кальция.

Одновременное определение концентрации ПТГ и кальция в крови может быть первым этапом диагностики нарушений обмена кальция. Так, одновременное повышение или снижение уровней ПТГ и кальция указывают на нарушение функции околощитовидных желез (гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, гиперпаратиреоз). Нарушение не обусловлено ПТГ, если его повышенный уровень сочетается с низкой концентрацией кальция или наоборот.

патологических рефлексов, свидетельствующих о нарушении нервно-мышечной проводимости. Довольно точным, хотя и неспецифическим показателем, отражающим концентрацию ионизированного кальция в крови, является ЭКГ.

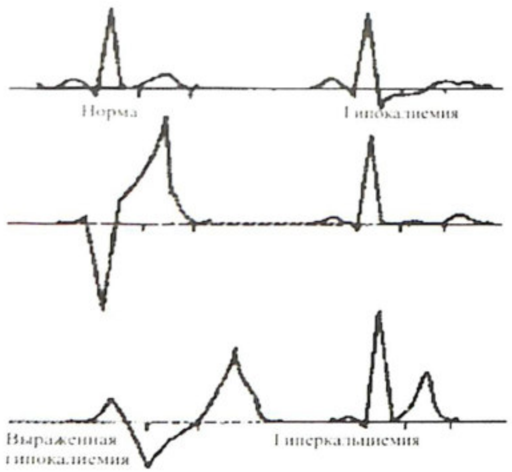


Рис. 8.2.2. Электрокардиографические признаки электролитных нарушений

*Для гипокальциемии характерно удлинение интервала QT и фрагмента ST, кроме того, можно выявить изменения зубца T в виде пика или инверсии.

Для гиперкальциемии типично укорочение ST.

Таблица 8.2.2.

Экскреция кальция и фосфатов с мочой (атомно-абсорбционная спектрофотометрия) (Тиц, Н.У.,

Потребление кальция с пищей	Кальций (ммоль/сут)		
	Возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	Взрослые
У детей и младенцев	до 0, 15 ммоль/кг в сутки (6, 0 мг/кг в сутки)		
При среднем потреблении Са 800 мг/сут (20ммоль/сут)	0, 5–2,5	0, 5–3, 8	2,50–7, 50
При потреблении Са менее 800 мг/сут (20 моль/сут)	–	–	1,25–3, 75
При отсутствии Са в диете	–	–	0, 13–1,00
Потребление фосфата с пищей	Фосфат (ммоль/сут.)		
	Возраст		
	1–12 мес.	4–7 лет	Взрослые
При диете без ограничений (0, 4–1,3г/сут.)	1–13	12,9–42	19–58

Исследование кальцийрегулирующих гормонов в крови.

Определение содержания в крови гормонов, регулирующих гомеостаз кальция, и проведение функциональных проб имеет дополнительное значение в диагностике некоторых заболеваний, преимущественно при стертой клинической картине.

Таблица 8.2.3

Содержание кальцийрегулирующих гормонов в крови (ПИА). (Тиц Н.У., 1997)

Возраст Гормон	Пуповинная кровь	1–7 дней	1–16 лет	Взрослые
Кальцитонин (пг/мл)	25–150	70–348	<70	<150
Паратиреоидный гормон (нг/л) *ПТГ$_{1-84}$	<3		9–52	10–65
**ПТГ$_{1-34}$			14–21	8–24
***ПТГ			51–217	50–330
25(OH)D$_3$ (нг/мл)	8–60			
(нмоль/л)	20–150			
1,25 (OH)$_2$ D$_3$ (пг/мл)	16–76			
(пмоль/л)	38–182			

*ПТГ$_{1-84}$ – Интактная молекула ПТГ

** ПТГ$_{1-34}$ – N-концевой фрагмент, обладающий биологической активностью целой молекулы ПТГ$_{1-84}$

***ПТГ– Неактивные С-концевой и среднемолекулярные фрагменты, составляющие около 90% циркулирующего ПТГ. Выводятся почками.

N-концевой фрагмент молекулы ПТГ отвечает за связывание с рецептором в тканях и в свободном виде в крови не обнаруживается. Напротив, С-концевой фрагмент в крови исчезает медленнее, чем ПТГ$_{1-84}$ и его уровень повышается при почечной недостаточности. Ранее для определения ПТГ в сыворотке методом РИА использовали антитела к С-концевому фрагменту, при этом нередко получали ложноположительные результаты. В настоящее время используют двойной иммунорадиометрический метод, который позволяет точно определить концентрацию ПТГ$_{1-84}$ в крови.

Сопоставление концентраций кальция и ПТГ в крови имеет важное диагностическое значение и может быть первым исследованием в ходе дифференциальной диагностики нарушений обмена кальция.

Одновременное определение концентрации ПТГ и кальция в крови может быть первым этапом диагностики нарушений обмена кальция. Так, одновременное повышение или снижение уровней ПТГ и кальция указывают на нарушение функции околощитовидных желез (гипопаратиреоз, псевдогипопаратиреоз, гиперпаратиреоз). Нарушение не обусловлено ПТГ, если его повышенный уровень сочетается с низкой концентрацией кальция или наоборот.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Функциональные пробы для исследования обмена кальция.

Функциональные пробы при изучении фосфорно-кальциевого обмена применяют для диагностики легких форм гипо- и гиперпаратиреоза, дифференциальной диагностики гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза.

- *Определение канальцевой реабсорбции фосфатов.*

Обследуемый в течение 5 дней получает диету с нормальным содержанием кальция и фосфатов и достаточным количеством воды. Собирают мочу за 4 часа (с 8 до 12 ч) и в середине этого срока (10 ч) берут кровь. В моче и крови определяют содержание фосфата и креатинин. Канальцевую реабсорбцию фосфатов определяют в процентах по формуле:

$$100 \cdot \left(1 - \frac{P_u \cdot Cr_s}{P_s \cdot Cr_u}\right)$$

где P_u, P_s – фосфаты мочи и сыворотки в ммоль/л, Cr_u, Cr_s – креатинин мочи и сыворотки в ммоль/л

У здоровых показатель – 82–95%; повышается более 95% при гипо- и псевдогипопаратиреозе; снижение показателя может быть у 75% больных гиперпаратиреозом; ложные результаты возможны при почечной недостаточности.

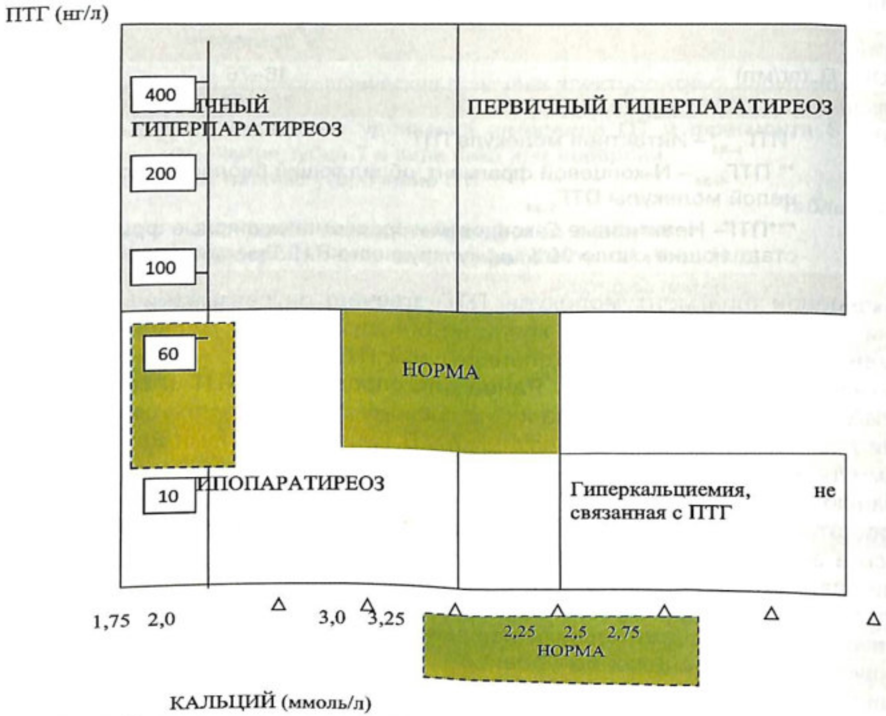


Схема 8.2.2. Номограмма зависимости концентрации ПТГ от концентрации кальция

Тест Эллсворта-Говарда (нагрузка паратиреоидином)

Исследуемый в течение 3 дней получает диету с физиологическим содержанием кальция и фосфатов, а в день обследования – воду 150–200мл/час. Определяют фосфат и креатинин в трех часовых порциях мочи до и в трех часовых порциях мочи после внутривенного введения ПТГ в дозе 200 ED/м^2 поверхности тела в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 15 мин.

У здоровых обнаруживают более чем 10-кратное повышение экскреции фосфатов, максимально через 1 час. При гипопаратиреозе – 50–150 кратное повышение выделения фосфата, а при псевдогипопаратиреозе – реакция ослабленная – 3–4-кратное увеличение фосфатов в моче.

Исследование костной системы.

Обследование больных с нарушением фосфорно-кальциевого обмена, особенно с видимым поражением костной системы включает *рентгенографию* и *денситометрию* костей. На обычных рентгенограммах остеопению можно выявить только при потере 30–50% костной массы. Наиболее отчетливые изменения имеются на рентгенограммах грудного и поясничного отделов позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей и костей голеней, таза и стоп.

Изотопную абсорбциометрию и двухфотонную рентгеновскую абсорбциометрию для оценки массы костей и содержания минеральных веществ из-за значительной лучевой нагрузки у детей не применяют. Ультразвуковая денситометрия позволяет оценить не только плотность, но и особенности строения костной ткани.

Биопсию костной ткани проводят редко для выяснения причин остеопении или контроля лечения. Обычно биоптат берут из гребня подвздошной кости, чтобы оценить скорость образования органического матрикса и минерализации костной ткани, и используют двойную тетрациклиновую метку, поскольку тетрациклин накапливается в зонах предварительного обызвествления.

Другие исследования.

С целью дифференциальной диагностики в план обследования больных обязательно входит определение уровней магния, натрия, калия, глюкозы, креатинина, щелочной фосфатазы, показателей КОС, исследование функции почек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), так как именно болезни почек и ЖКТ в большинстве случаев являются причиной нарушения фосфорно-кальциевого обмена.

Нарушения обмена кальция и фосфата разделяют на *первичные,* обусловленные дефектом синтеза, секреции и метаболизма кальцийрегулирующих гормонов, и *вторичные,* возникающие вследствие заболевания органов, непосредственно участвующих в поддержании баланса этих веществ в организме (ЖКТ, почки, кость) и проявляются несколькими синдромами: повышенная нервно-мышечная возбудимость и судороги, угнетение ЦНС в сочетании с поражением ЖКТ и почек и поражение костной ткани. Исследование параметров фосфорно-кальциевого обмена показано детям как с изолированными симптомами, так и при любых их сочетаниях.

В результате можно выделить несколько клинико-лабораторных вариантов нарушения обмена кальция:

- Гипокальциемия
- Гиперкальциемия
- Поражение костной системы
- Сочетанные нарушения.

8.3. ГИПОКАЛЬЦИЕМИЯ

***Гипокальциемию** диагностируют при уровне общего кальция в крови доношенных новорожденных и детей более старшего возраста **ниже 2,0 ммоль/л** (ионизированный кальций ниже **0,75–0,87 ммоль/л**), а у недоношенных новорожденных ниже **1,75 ммоль/л** (ионизированный кальций ниже **0,62–0,75 ммоль/л**).*

Гипокальциемиячаще встречается у новорожденных и детей раннего возраста. Выделяют транзиторные формы – ранняя и поздняя неонатальная гипокальциемия, а также ряд заболеваний, характеризующихся стойким снижением уровня кальция в крови. Основной симптом гипокальциемии, не зависящий от ее причины, – повышение нервно-мышечной возбудимости – тетания. У новорожденных и детей раннего возраста гипокальциемия часто бывает бессимптомной, но в ряде случаев выявляют признаки гипервозбудимости: тремор подбородка, конечностей, мышечные подергивания, клонус стоп, пронзительный крик. Возможны ларингоспазм, нарушения дыхания (тахипноэ, эпизоды апноэ, инспираторный стридор), вздутие живота, рвота, мышечная гипотония. Тяжелая гипокальциемия проявляется тоническими судорогами. Для более старших детей характерны локальные или генерализованные тонические судороги, в дебюте заболевания, как правило, не сопровождающиеся потерей сознания. Ранними симптомами могут быть парестезии, «покалывание» губ и в кончиках пальцев, подергивания или тянущие боли в мышцах. Типичны судорожные сокращения мышц предплечья и кисти («рука акушера»), стоп («конская стопа»), гортани (ларингоспазм), диафрагмы (апноэ) и т.д. Иногда в первую очередь появляются судорожные сокращения гладкой мускулатуры, и тогда тетания может проявляться симптомами, напоминающими печеночную или почечную колику, болями в животе, бронхоспазмом. В межприступном периоде характерны: повышенная утомляемость, снижение физической активности, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, гиперэстезии, у маленьких детей – цианоз, срыгивания, беспокойство. При осмотре можно выявить симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости (Труссо, Хвостека, Эрба, Маслова, Вейса, Шлезингера). Тяжелая гипокальциемия может привести к нарушению сердечного ритма и снижению АД. При тяжелой гипокальциемии су-дороги обычно возникают без видимой причины, но в относительно легких случаях их мо-гут спровоцировать факторы, приводящие к сдвигу КОС в сторону алкалоза–гипервентиляция (крик, плач, физическая нагрузка, гипертермия), применение диуретиков, рвота. Вы-раженность клинических проявлений тетании в значительно большей мере зависит от скоро-сти возникновения гипокальциемии, чем от степени снижения кальция в крови, поэтому при гипервентиляции (дыхательный алкалоз), переливании крови (массивное связывание ионов кальция цитратом и фосфатом) приступ генерализованных судорог может развиться очень быстро.

При длительной гипокальциемии у детей имеются сухость кожи, дистрофические изменения ногтей, эмали зубов, задержка роста, катаракта, иногда кальцификаты в мягких тканях, базальных ганглиях мозга, почках.

Таблица 8.3.1.

Заболевания, сопровождающиеся гипокальциемией

Заболевание	Анамнез, тип наследования, клиника	Возраст проявления болезни	Патогенез
I. Заболевания околощитовидных желез с недостаточностью ПТГ			
Ранняя неонатальная гипокальциемия	Возможна у новорожденных, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, у детей с задержкой внутриутробного развития, от матерей с сахарным диабетом, гиперкальциемией, гипомагниемией.	*До 4 дня*	***Незрелость околощитовидных желез и периодические выбросы в кровь кальцитонина, который подавляет резорбцию костной ткани и препятствует поступлению кальция в кровь.***
Изолированный (идиопатический) гипопаратиреоз	Возможно, аутосомно-доминантное (ген картирован на коротком плече 11 хромосомы) или сцепленное с X-хромосомой (Xq26-q27) наследование.	Любой	***Дефект синтеза или секреции ПТГ***
Синдром Ди-Джорджи	Аутосомно-доминантный тип наследования. Обусловлен делециями 22q11. Сопровождается аплазией или гипоплазией вилочковой железы, тяжелым иммунодефицитом. Возможен гипотиреоз, врожденные пороки сердца	0–1 мес.	Аплазия или гипоплазия околощитовидных желез
Аутоиммунный полиэндокринный синдром I типа	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Ген картирован на 21 хромосоме. Другие симптомы – первичная недостаточность надпочечников, хронический генерализованный кандидоз кожи и слизистых, гипотиреоз, первичный гипогонадизм, неэндокринные нарушения – могут проявиться после 5 лет.	2–5 лет	Аутоиммунное поражение эндокринных желез, в первую очередь околощитовидных
Гемохроматоз первичный	Наследованиеаутосомно-рецессивное с низкой пенетрантностью. Характерна «бронзовая» пигментация кожи, цирроз печени, сахарный диабет, гипогонадизм. В анамнезе частые гемотрансфузии, лечение препаратами железа.	Ювенильная форма проявляется в препубертатном возрасте.	Отложение железа в околощитовидных железах

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Болезнь Вильсона-Коновалова	Наследование аутосомно-рецессивное, ген картирован на 13q14-q21. Вследствие дефицита церулоплазмина повышено содержание меди в печени и других органах: гепатит, цирроз печени, умственная отсталость, пигментное кольцо Кайзер-Флейшера вокруг радужки.	После 6 лет	Отложение меди в околощитовидных железах
Послеоперационный гипопаратиреоз	Тиреоидэктомия, резекция при гиперпаратиреозе.	Любой	Удаление или ишемический некроз
Лечение I^{131}	Лечение тиреотоксикоза, рака щитовидной железы.	Любой	Дефицит ПТГ как осложнение лечения.
II. Резистентность к ПТГ			
Псевдогипопаратиреоз Тип I а (наследственная остеодистрофия Олбрайта)	Аутосомно-доминантный тип наследования, мутации гена на 20 хромосоме. Типичны низкорослость, брахидактилия, лунообразное лицо, ожирение, крыловидные складки на шее, множественные очаги обызвествления или оссификации в подкожной клетчатке. Может быть резистентность к ТТГ, глюкагону, гонадолиберину, антидиуретическому гормону.	Гипокальциемия с рождения, другие симптомы выявляют после 1 года.	Дефект белка G_{Sa}
Тип Ib	Аутосомно-доминантный тип наследования. Типичны низкий рост, круглое лицо, короткая шея.		*Дефект рецептора ПТГ*
Тип Ic	Аутосомно-доминантный тип наследования. Характерна клиника остеодистрофии Олбрайта в сочетании с резистентностью ко многим гормонам		Дефекты G_{Sa}
Тип II	Аутосомно-доминантный тип наследования. Типичны низкий рост, круглое лицо, брахидактилия, короткая шея.		Возможно, имеется нарушение метаболизма витамина D
Псевдопсевдогипопаратиреоз	Фенотипические признаки остеодистрофии Олбрайта при отсутствии гипокальциемии и резистентности к другим гормонам.	Гипокальциемия не характерна.	Дефект белка G_{Sa}

Гипомагниемия	Наследственные формы нарушения всасывания и реабсорбции магния, хроническая диарея, врожденные и приобретенные заболевания ЖКТ и почек, длительное лечение диуретиками и некоторыми медикаментами, неправильное парентеральное питание. У новорожденных гипомагниемия может развиваться при дефиците магния у беременной и в молоке у матери, при заменном переливании крови.	Любой	Дефицит ПТГ и резистентность к ПТГ.
III. Подавление секреции ПТГ			
Гипермагниемия	Введение высоких доз препаратов магния беременной или ребенку.	Любой	Подавление секреции ПТГ.
IV. Нарушение обмена витамина D			
Поздняя неонатальная гипокальциемия	Недоношенность, незрелость к сроку гестации	После 5 дня	***Недостаточность витамина D у матери, снижение активности 1-а***
V. Усиленный захват кальция костями			
Синдром голодных костей	У детей раннего возраста проявляется спазмофилией.	6–24 месяца	У детей чаще в начале лечения тяжелого рахита препаратами витамина D.

Ранняя неонатальная гипокальциемия обычно возникает в течение первых 4 суток жизни у недоношенных и доношенных новорожденных, перенесших тяжелую внутриутробную гипоксию и асфиксию при рождении, у детей с задержкой внутриутробного развития, от матерей с сахарным диабетом, гиперкальциемией, гипомагниемией. Как и при физиологической транзиторной гипокальциемии, основной причиной патологической ранней неонатальной гипокальциемии является у детей дефицит ПТГ и периодические выбросы в кровь кальцитонина, который подавляет резорбцию костной ткани и препятствует поступлению кальция в кровь. Кроме того, у больных детей повышен уровень кортизола, что сопровождается усиленной потерей кальция с мочой. Гиперкальциемия у матери вследствие сахарного диабета, избытка витамина D, гиперпаратиреоза или других причин способствует еще более значительному, чем у здоровых, подавлению секреции ПТГ околощитовидными железами плода. Нередко ятрогенные причины усугубляют раннюю неонатальную гипокальциемию: массивное переливание цитратной или фосфатсодержащей цельной крови (образование недиссоциирующих цитрата и фосфата кальция); ИВЛ; слишком быстрая инфузия бикарбоната при коррекции ацидоза (алкалоз стимулирует связывание кальция с белками).

У части детей гипокальциемия может протекать бессимптомно, а клинические проявления обычно возникают при уровне ионизированного кальция в крови

ниже 0,75 ммоль/л у доношенных и ниже 0, 62 ммоль/л у недоношенных новорожденных.

Поздняя неонатальная гипокальциемия (после 5 дня жизни) развивается у доношенных или недоношенных детей вследствие дефицита витамина D. Дефицит ПТГ и периодические выбросы кальцитонина имеют дополнительное значение в происхождении этой формы нарушения обмена кальция. 25-(OH)D3 проникает через плаценту и накапливается у плода особенно интенсивно в последнем триместре беременности. При недостаточности витамина D у матери, а также снижении активности 1-α-гидроксилазы, что типично для недоношенных, нарушается образование 1,25(OH)2D3 и, следовательно, всасывание кальция. Развитию поздней гипокальциемии новорожденных способствует избыток фосфатов, например при искусственном вскармливании (коровье молоко содержит в 6 раз больше фосфатов, чем женское, и даже в современных искусственных смесях на основе коровьего молока содержание фосфата повышено) или при почечной недостаточности, когда нарушается экскреция фосфатов. Поздняя неонатальная гипокальциемия помимо симптомов тетании проявляется остомаляцией (размягчение краёв родничка, деформация костей черепа), а в последующем иногда обнаруживают катаракту и из-за нарушения формирования зачатков молочных зубов – дефекты эмали зубов.

Гипопаратиреоз развивается в результате врожденной или приобретенной гипоплазии или аплазии околощитовидных желез. Врожденный гипопаратиреоз может проявляться в периоде новорожденности или в любом возрасте симптомами гипокальциемии. В некоторых случаях диагностировать гипопаратиреоз помогает анализ анамнеза, наличие характерных симптомов (кандидоз кожи и слизистых, катаракта).

Псевдогипопаратиреоз–заболевание, обусловленное нечувствительностью тканей-мишеней (прежде всего почек) к ПТГ в результате генетических дефектов рецепторов и на пострецепторном уровне.

Таблица 8.3.2.

Лабораторные показатели при различных формах резистентности к ПТГ.

Заболевание	Снижение кальция, повышение фосфора в крови	ПТГ1–84 в сыворотке крови	Изменение цАМФ после введения ПТГ	Поражение костей	Резистентность к другим гормонам
Псевдогипопаратиреоз типа I-a	+	↑	↓	+	+
Псевдогипопаратиреозтипа I-b	+	↑	↓	-	-
Псевдогипопаратиреоз типа I-c	+	↑	↓	+	-
Псевдогипопаратиреоз типа II	+	N	N	-	-
Псевдопсевдогипопаратиреоз	-	N	N	+	-

Типичные лабораторные признаки гипопаратиреоза любого генеза – ***снижение уровня кальция и повышение фосфата в крови***. При невозможности исследования ионизированного кальция, определяют концентрацию общего кальция и белка (альбумина) в крови и рассчитывают уровень ионизированного кальция, а также ориентируются на показатели ЭКГ. При стертой клинической картине и недостоверных лабораторных показателях проводят исследование экскреции кальция и фосфата с мочой, определяют $ПТГ_{1-84}$ или $ПТГ_{1-34}$ в крови и канальцевую реабсобцию фосфата. Всегда следует исключить гипомагниемию.

Для всех форм псевдогипопаратиреоза типичны гипокальциемия и гиперфосфатемия при повышенном уровне ПТГ в крови, а при невозможности исследовать ПТГ можно ориентироваться на результат теста Эллсворта-Говарда или результат лечения (для компенсации гипокальциемии требуются гораздо большие, чем при гипопаратиреозе, дозы препаратов витамина D).

Гипокальциемия может развиваться при многих ***нарушениях обмена витамина D***. Непосредственной причиной гипокальциемии могут быть нарушение всасывания кальция, фосфата и магния при гиповитаминозе D, врожденных и приобретенных нарушениях его метаболизма или резиситентности клеток-мишеней к $1{,}25(OH)_2D_3$. Снижение всасывания кальция в кишечнике и мобилизации его из костной ткани приводит к гипокальциемии, стимулирующей секрецию ПТГ. При умеренном дефиците витамина D ПТГ постепенно нормализует уровень кальция в крови за счет усиления резорбции костной ткани и подавляет резорбцию фосфата в почечных канальцах. В результате вторичного гиперпаратиреоза возникает остеомаляция, гипофосфатемия и нормокальциемия. При тяжелом дефиците витамина D повышение ПТГ не может нормализовать уровень кальция в крови, поэтому ***остеомаляция и гипофосфатемия сопровождаются гипокальциемией***.

Таблица 8.3.3

Лабораторные показатели при наиболее частых формах гипокальциемии у детей

Форма гипокальциемии	Уровни в крови			
	Фосфат	$ПТГ_{1-84}$	$25(OH)D_3$	$1{,}25(OH)_2D_3$
Ранняя неонатальная гипокальциемия	N	N или	N	N или ↓
Поздняя неонатальная гипокальциемия	N	N или ↓	N	N или ↓
Гипопаратиреоз любой этиологии	↑	↓	N	N или ↓
Псевдогипопаратиреоз	↑	↑	N	↓
Дефицит витамина D	N или ↓	↑	↓	↓
Витамин-D-зависимый рахит I типа	↓	↑	N	↓
Витамин-D-зависимый рахит II типа	↓	↑	N	↑
Избыток фосфора	↑	↑	N	?
Почечная недостаточность	↑	↑	N	↓
Тяжелое заболевание	N	↓	N	N

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

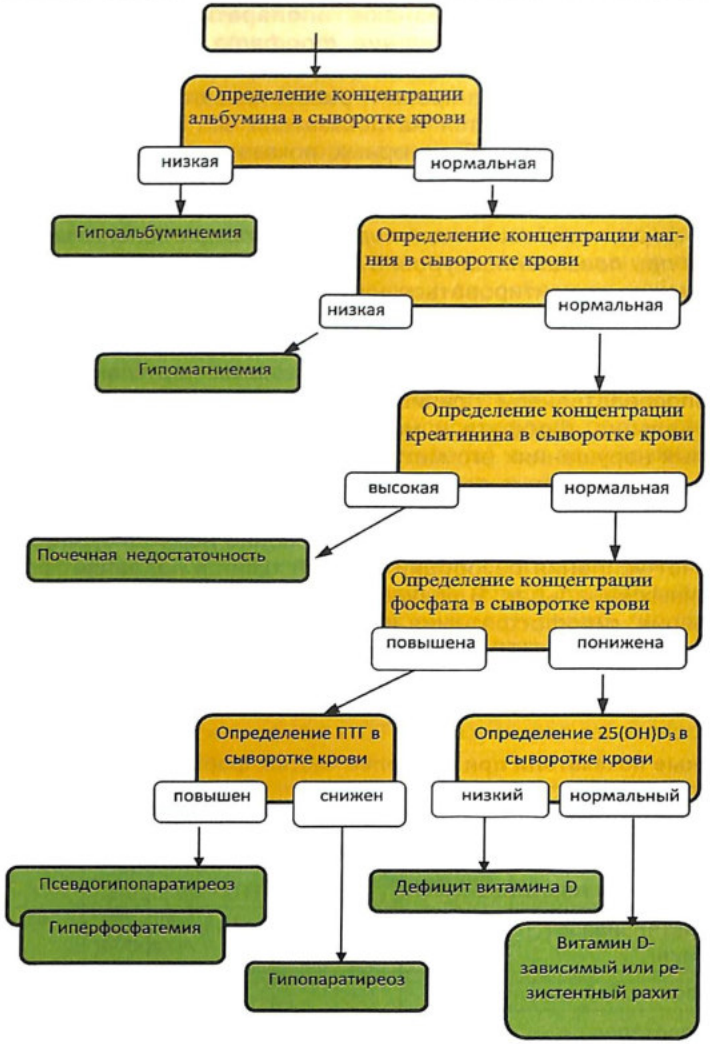


Схема 8.3.1. Алгоритм дифференциальной диагностики при синдроме гипокальциемии

Лечение гипокальциемии включает применение препаратов кальция и витамина D или его аналогов. Препараты кальция при острых, угрожающих жизни состояниях вводят внутривенно струйно медленно в дозе 10–20 мг/кг в пересчете на кальций под контролем пульса (введение прекращают при появлении брадикардии) или через катетер в центральную вену капельно в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% глюкозы. При необходимости внутривенное введение препаратов кальция можно повторять каждые 6–8 часов. При умеренной гипокальциемии, если судорог нет или они купированы внутривенным введением препаратов кальция, назначают препараты кальция внутрь в суточной дозе новорожденным 75 мг/кг, грудным детям – 50–55 мг/кг, а старшим – 25–30 мг/кг в пересчете на кальций. Следует помнить, что всасывание кальция в кишечнике зависит от многих причин: заболеваний желудочно-кишечного тракта, кислотности, наличия в пище веществ, связывающих кальций и, наконец, химического состава препарата. Так, несмотря на то, что карбонат кальция содержит максимальное количество элементарного кальция по сравнению с другими препаратами, всасывается менее 5% Ca. Максимальное поступление кальция в кровь отмечают после приема хлорида и глюконата кальция в растворе.

Таблица 8.3.4

Характеристика препаратов кальция

Препараты	Содержание кальция (мг/мл)	Содержание кальция (мг/г препарата)
Для внутривенного введения		
Кальция хлорид 10%	36	360
Кальция глюконат 10%	9	90
Для приема внутрь		
Кальция хлорид 10%	36	360
Кальция глюконат 10%	9	90
Кальция лактат10%	13	130
Кальция цитрат		210
Кальция карбонат		400
Кальция глюконат		90

При хронической гипокальциемии, преимущественно при гипопаратиреозе и псевдогипопаратиреозе введение препаратов кальция дает лишь кратковременный эффект, в связи с чем одновременно назначают витамин D. Предпочтение следует оказать препаратам кальцитриола, эффект которых появляется уже через 1–2 суток и продолжается 2–3 суток, однако можно использовать и другие препараты. Суточную дозу разделяют на 2–3 приема, а в дальнейшем корректируют в зависимости от длительности действия препарата так, чтобы уровень кальция в крови был на нижней границе нормы, а фосфата – на верхней границе. После достижения нормокальциемии можно постепенно снизить дозу препаратов кальция, принимаемых внутрь, а в ряде случаев отменить их. Подбор и дальнейший контроль доз препаратов кальция и витамина D осуществляют исходя из уровня кальция и фосфата в крови, однако, можно ориентироваться на экскрецию кальция с мочой, и в домашних условиях 1–2 раза в неделю проводить пробу Сулковича, оптимальные показатели которой + или ±; при отрицательной пробе Сулковича дозу витамина D следует повысить, а в случае гиперкальцийурии (++ или +++) – снизить. Обычно в летнее время, особенно за городом, потребность в препаратах снижается, а зимой – возрастает. Определенное значение имеет и характер питания. Так, употребление молока и молочных продуктов спо-

собствует повышению уровня кальция в крови, а избыток белковой пищи (мясо, яйца, печень) может спровоцировать гипокальциемический криз.

Таблица 8.3.5

Характеристика препаратов витамина D

Химическое название	Коммерческие препараты	Дозы (мкг/сут)		Начало действия (сутки)	Длительность действия (сутки)	Длительность интоксикации (сутки)
		физиологические	фармакологические			
Витамин D_2	Эргокальциферол	10 (400ЕД)	1000–2500- (4000–10000 ЕД)	10–14	Недели-месяцы	17–60
Витамин D_3	Холекальциферол Вигантол	1	1000–2000	10–14	Недели-месяцы	10
1а	Оксидевит а	1	1–2	1–2	2–3	5–10
$25(OH)D_3$ (кальцидиол)	Дедрогил Делакмин	5	50–125	7–10	Недели-месяцы	7–30
$1,25(OH)_2 D_3$ (кальцитриол)	Рокальтрол	0, 5	0, 5–2, 0	1–2	2–3	2–10
Дигидротахистерол*	Тахистин АТ–10	20	100–500	4–7	7–21	3–14

** – не обладает D-витаминной активностью (структурный аналог витамина D), но повышает всасывание кальция в кишечнике.*

8.4. ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЯ

Гиперкальциемию диагностируют при стойком повышении уровня общего кальция в крови выше 3, 0 ммоль/л (у доношенных новорожденных выше 2,74 и у недоношенных выше 2,5 ммоль/л).

Гиперкальциемией сопровождаются заболевания, приводящие к усиленному вымыванию из костей или торможению поглощения кальция костной тканью; усилением всасывания в кишечнике и понижением экскреции почками. Гиперкальциемия у детей встречается редко, частота ее нарастает у лиц пожилого возраста, но некоторые формы встречаются почти исключительно у детей. Клиническая картина гиперкальциемии зависит от ее причины, тяжести заболевания и, главное, от скорости развития: даже легкую и умеренную гиперкальциемию больные переносят тяжело, если она развивается остро. Ведущие симптомы гиперкальциемии – поражение ЦНС (слабость, анорексия, вялость, угнетение ЦНС вплоть до комы), сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, укорочение интервала QT на ЭКГ с возможным риском обморока и внезапной смерти), почек (снижение скорости фильтрации и концентрационной функции, полиурия, жажда, нефрокальциноз, мочекаменная болезнь) и ЖКТ (запоры, тошнота и рвота, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит). Гиперкальциемия обычно сопровождается алкалозом, гипохлоремией и гипокалиемией. У детей, особенно раннего возраста, имеется задержка роста.

Таблица 8.4.1

Этиология и клиника заболеваний с гиперкальциемией у детей

Нозологическая форма	Этиология	Патогенез	Клиника	Лечение
I. Усиленное вымывание кальция из костей				
Первичный гиперпаратиреоз	Гиперплазия околощитовидных желез, аденома, рак; бывает компонентом МЭН типа I или МЭН типа II-а. Наследование аутосомно-доминантное или спорадические случаи	Нарушение механизма подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальцимию. При избытке ПТГ ускорена резорбция костной ткани и снижена реабсорбция фосфата в почках.	Фиброзно-кистозный остеит, остеомаляция, мочекаменная болезнь или нефрокальциноз, язвенная болезнь, желчекаменная болезнь, катаракта, артериальная гипертензия, миопатия, симптомы гиперкальциемии.	Хирургическое
Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия)	10–15% злокачественных новообразований легких, почек, молочной железы; при лейкозах, лимфомах.	Повышение кальция в крови может быть вызвано ПТГ-подобными пептидами, секретируемыми опухолью	Клиника гиперкальциемии. При раннем выявлении может быть признаком недиагностированных опухолей.	Консервативное
Иммобилизационная гиперкальциемия	Отсутствие нагрузки на скелет	Снижается активность остеобластов и не меняется – остеокластов, что приводит к усилению резорбции кости.	Гиперкальциемия, остеопения, нарушение функции почек.	Гимнастика, массаж, потребление большого количества жидкости. При тяжелой гиперкальциемии – консервативное лечение
Тиреотоксикоз	У 15–20% больных	Усиление резорбции кости под влиянием избытка T_4	Клиника тиреотоксикоза, рентгенологические признаки остеопороза	Лечение основного заболевания.
Феохромоцитома	Снижение ОЦК, гемоконцентрация.	Избыточная секреция ПТГ, вызванная катехоламинами	Клиника феохромоцитомы, рентгенологические признаки остеопороза	Лечение основного заболевания.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

II. Пониженная экскреция кальция с мочой				
Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	Аутосомно-доминантное. Мутации генов на 3q или 19p с дефектом рецептора Ca^{++} на паратиреоцитах или клетках почечных канальцев.	Избыточная секреция ПТГ в результате снижения чувствительности клеток к кальцию и усиление реабсорбции кальция в почках.	Выявляют случайно. Иногда бывают запоры и плохие прибавки в весе.	Не требуется
Гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	Аутосомно-рецессивное. Дефект такой же, как предыдущий, но в гомозиготной форме.	Чаще болеют дети больных семейной доброкачественной гиперкальциемией.	Тяжелая гиперкальциемия, аномалии скелета, задержка психомоторного развития, умственная отсталость.	Паратиреоидэктомия с последующим лечением препаратами кальция и витамина D.
Синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром)	Одновременный прием в больших дозах препаратов кальция и всасывающихся антацидов.	Повышение кальция приводит к усилению экскреции натрия, дегидратации, алкалозу, при котором усиливается реабсорбция кальция в почках	Гиперкальциемия, алкалоз, нарушение функции почек.	Регидратация, лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта
III. Усиление всасывания кальция в кишечнике				
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (Синдром Вильямса)	Мутации гена эластина на 7q11.23	Повышена чувствительность тканей-мишеней к $1{,}25(OH)_2D_3$ и его уровень в крови	Надклапанный стеноз аорты и периферических ветвей легочной артерии, лицо эльфа, умственная отсталость. Гиперкальциемия исчезает после 1 года.	Ограничение потребления кальция и витамина D. При выраженной гиперкальциемии – глюкокортикоиды.
Гипервитаминоз D	Избыточная доза витамина D в результате ошибки или повышенной чувствительности (обездвиженность, ХПН).	Накопление $25(OH)D_3$, усиление всасывания кальция, кальцийурия	Гиперкальциемия, анорексия,	Ограничение потребления кальция,

Гранулематозы	Саркоидоз, туберкулез, кандидоз и др.	Эктопический синтез $1{,}25\ (OH)_2D_3$	Умеренная гиперкальциемия	Инфузионная терапия, кетоконазол, блокирующий синтез $1{,}25\ (OH)_2D_3$
IV. Другие причины				
Хроническая недостаточность надпочечников	Снижение ОЦК, гемоконцентрация, снижение скорости клубочковой фильтрации	Вымывание кальция из кости при повышении чувствительности к витамину D.	Умеренная гиперкальциемия	Лечение основного заболевания.
Длительное парентеральное питание				Постоянный контроль.

Таблица 8.4.2

Лабораторная диагностика гиперкальциемии у детей

Заболевание	***Лабораторные показатели***				
	Фосфат сыворотки	**$25(OH)D_3$**	**$1{,}25(OH)_2D_3$**	**$ПТГ_{1-84}$**	**Кальций в моче**
Идиопатическая гиперкальциемия новорожденных (Синдром Вильямса)	N	N	N или ↑	N	↑
Гиперпаратиреоз новорожденных (гомозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	N, ↑	N или ↓	N	N или ↑	↓
Первичный гиперпаратиреоз	N или ↓	N или ↑	↑	↑	N или ↑
Семейная доброкачественная гиперкальциемия (гетерозиготная гипокальцийурическая гиперкальциемия)	N, ↑	N или ↓	N	N или ↑	↓
Злокачественные новообразования (паранеопластическая гиперкальциемия)	N или ↓	N или ↓	↓	↓	↑
Иммобилизационная гиперкальциемия	N	N	↓	↓	↑
Гипервитаминоз D		↑	N, ↑	↓	↑
Тиреотоксикоз			↓	↓	
Синдром Бернетта (молочно-щелочной синдром)					
Гранулематозы			↑		

Лечение гиперкальциемии направлено с одной стороны, на максимально быстрое снижение уровня кальция в крови путем усиления его экскреции и/или поступления в костную ткань. С другой стороны, необходимо устранение причин

гиперкальциемии. Необходимо ограничение потребления продуктов, содержащих повышенное количество кальция, прекращение приема препаратов витамина D. При тяжелой гиперкальциемии для нормализации экскреции кальция проводят инфузию изотонического раствора хлорида натрия (подросткам до 4 л в сутки), и одновременно назначают фуросемид внутривенно по 1 мг/кг 1–4 раза в сутки. С этой же целью показано назначение препаратов глюкокортикоидов (преднизолон в дозе 2 мг/кг массы тела внутривенно, внутримышечно или внутрь). Для подавления резорбции костной ткани эффективно применение препаратов кальцитонина (миокальцик в первые сутки вводят из расчета 5–10 МЕ/кг/сут. внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида каждые 6–12 часов, затем в той же суточной дозе внутримышечно 1–2 раза в день). Если указанное лечение оказывается неэффективным, применяют дифосфонаты и пликамицин.

После устранения опасной для жизни гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе проводят хирургическое лечение. В случаях, когда причину гиперкальциемии устранить невозможно, например, при метастазах опухолей или ОПН, рекомендуют продолжительное применение препаратов кальцитонина, в том числе и интраназально.

8.5. ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ, ВЫЗВАННОЕ СИСТЕМНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И ФОСФОРА

Заболевания костной системы, обусловленные нарушением метаболизма в костной ткани, можно разделить на две группы: заболевания, сопровождающиеся уменьшением массы костной ткани – **остеопения** – и разрастанием костной ткани –**остеопетроз**.

Остеопения – клиническое, лабораторное и рентгенологическое понятие, означающее ненормально низкую массу костной ткани.Иногда термин остеопения применяют для обозначения потери костной массы после созревания скелета, анедостаточное образование костной ткани в период роста называют гипостоз. Различают два типа остеопении:

Остеопороз характеризуется преимущественной потерей органического матрикса и в меньшей степени минеральных веществ костной тканью в результате низкой активности остеобластов. При остеопорозе происходит истончение балок губчатого и компактного вещества кости, нарушается связь между пересекающимися балками, отдельные балки могут перфорироваться и ломаться, кость становится хрупкой, повышается риск переломов.

Остеомаляция вызвана недостаточной минерализацией костной ткани. При этом накапливается слабо минерализованный органический матрикс, кость теряет жесткость и легко деформируется.

У большинства больных с остеопенией обычно выявляют оба типа нарушения костной ткани, но часто преобладает какой-либо один. Кроме того, при остеомаляции (реже остеопорозе) обнаруживают *фиброзно-кистозный остеит*, развивающийся в результате усиленной резорбции органического матрикса и минеральных веществ костной ткани и замещения ее фиброзной тканью.

Заболевания, сопровождающиеся *системным остеопорозом*, разделяют на первичные и вторичные. Первичный остеопороз обусловлен первичным нарушением перестройки костной ткани и у детей встречается редко. Вторичный остеопороз бывает компонентом ряда наследственных заболеваний, а чаще развивается вследствие длительной обездвиженности после тяжелой травмы, лечения глюкокортикоидами, при лейкозе и других злокачественных новообразованиях. Рентгенологически остеопороз обычно оценивают визуально по плотности изображения кости на рентгенограмме, в первую очередь поясничного и грудного отделов позвоночника. При системном остеопорозе кость выглядит более прозрачной, чем в норме, костные перекладины истончены, рисунок губчатого вещества выглядит более нежным, а при тяжелом остеопорозе исчезает, корковое вещество истончается, и его тень становится более контрастной. Различают остеопороз легкой степени – снижение плотности губчатого вещества тел позвонков при нормальной плотности компактного вещества; умеренной – вогнутость верхней и нижней поверхности позвонков из-за истончения субхондральных зон и давления межпозвоночных дисков («рыбьи позвонки») и тяжелой степени – множественные компрессионные переломы позвонков с клиновидной деформацией.

Клинически остеопороз проявляется повышенной хрупкостью костей и, следовательно, склонностью к переломам даже при незначительной травме.

Таблица 8.5.1

Характеристика типов остеопороза у детей

Тип	Причина	Возраст появления остеопороза	Клиника
Первичный остеопороз			
Идиопатический остеопороз, ювенильная форма	Приобретенное заболевание с генетической предрасположенностью	*Препубертатный*	Компрессионные переломы позвонков или длинных трубчатых костей. Биохимических нарушений нет, все проявления исчезают после полового созревания.
Вторичный остеопороз			
Несовершенный остеогенез	Аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. Мутации генов, кодирующих цепи про-а	От внутриутробного до подросткового	При II типе несовершенного остеогенеза при рождении имеются множественные переломы длинных трубчатых костей, после заживления которых возникает их деформация. Типичны мертворождения и гибель детей в периоде новорожденности. Типы I, III и IY проявляются ломкостью длинных трубчатых костей, ребер, ключиц при минимальной травме в более позднем возрасте. Могут быть голубые склеры, тугоухость, дисплазия зубов. Уровни Са и фосфата в крови нормальные.
Гипогонадизм	Врожденные и приобретенные формы	Пубертатный	Выявляют рентгенологически.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Гомоцистинурия	Аутосомно-рецессивный тип наследования. Дефект гена цистатионсинтетазы (21q22.3)	После 10 лет	Марфаноидный фенотип, частые переломы и деформации костей, подвывих хрусталика, умственная отсталость. Повышена концентрация метионина, гомоцистеина и гомоцистина в моче и снижен уровень цистина в крови. Уровни Са и фосфата в крови нормальные.
Стероидный остеопороз	Избыток эндогенных или экзогенных глюкокортикоидов	Любой	Клиническая картина синдрома Иценко-Кушинга, снижение скорости роста, в тяжелых случаях – патологические переломы.
Гипокинетический (иммобилизационный) остеопороз	Длительный постельный режим	Любой	Обычно выявляют рентгенологически, может сопровождаться гиперкальциемией.
Злокачественные новообразования	Лейкоз, нейробластома и другие	Любой	Обычно выявляют рентгенологически, но возможны патологические переломы.

Рентгенологически *системную остеомаляцию* у взрослых, прежде всего, можно обнаружить в позвонках и костях таза. При выраженной остеомаляции изменения появляются во всех костях, включая мелкие кости кистей и стоп. Рентгенологически имеется повышенная прозрачность кости, трабекулярный рисунок становится нечетким, корковое вещество диафизов истончается и приобретает слоистый вид, между корковым веществом и мягкими тканями отсутствует четкая граница, расширяется просвет костномозгового канала длинных трубчатых костей, и измененные кости изгибаются и искривляются. Обычно на выпуклых сторонах дугообразно искривленных костей появляются лоозеровские зоны перестройки (псевдопереломы длинных трубчатых костей, костей таза и лопаток). Иногда (преимущественно при тяжелом гиперпаратиреозе) обнаруживают субпериостальную резорбцию компактного вещества фаланг. При длительной остеомаляции возникает фиброзно-кистозный остеит, характеризующийся появлением мелкоочаговых, неравномерных, густо расположенных, частично сливающихся между собой очажков разреженной костной ткани в участках с преобладанием губчатого вещества кости. У детей в первую очередь нарушается минерализация эпифизарного хряща, поэтому эпифизы утолщаются и деформируются, а на рентгенограммах определяется нечеткость зон предварительного обызвествления, дистальные отделы метафизов и эпифизы имеют изъеденные очертания.

Клинически остеомаляция проявляется деформацией костей, испытывающих статическую нагрузку, в первую очередь бедер и голеней. Динамические нагрузки могут привести к переломам и псевдопереломам (захватывают только компактное вещество кости). Основной причиной системной остеомаляции, а в тяжелых случаях в сочетании с остеопорозом и фиброзно-кистозным остеитом является первичный, вторичный или третичный гиперпаратиреоз.

Первичный гиперпаратиреоз обусловлен гиперплазией околощитовидных желез, опухолью (аденома, рак) одной или нескольких околощитовидных же-

лез или быть компонентом множественной эндокринной неоплазии (МЭН) I или II-а типа. В детском возрасте преобладающая причина повышенной секреции ПТГ – гиперплазия околощитовидных желез. При первичном гиперпаратиреозе нарушен механизм подавления секреции ПТГ в ответ на гиперкальциемию, поскольку порог чувствительности гиперплазированных или опухолевых клеток к кальцию значительно повышен или отсутствует. Избыток ПТГ ускоряет резорбцию костной ткани, снижает реабсорбцию фосфата в почках, в результате чего развивается гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперкальцийурия и фосфатурия. Помимо этого усиливается всасывание Са в кишечнике под влиянием избытка $1{,}25(OH)_2D_3$, что еще больше усиливают гиперкальциемию.

Поражение костной системы при гиперпаратиреозе клинически выявляют у 10–25% больных. Характерна деформация всех костей скелета, проявляющаяся в первую очередь в костях, испытывающих большую нагрузку (бедра, голени, стопы, кости таза). У остальных нарушения костной системы определяют при рентгенологическом обследовании (рентгенологические признаки остеомаляции, фиброзно-кистозный остеит) и денситометрии (значительное снижение плотности костной ткани). У 40–50% больных выявляют мочекаменную болезнь или нефрокальциноз, у 30–50% – артериальную гипертензию, у 25% – язвенную болезнь преимущественно двенадцатиперстной кишки. Примерно у 50% больных имеется гиперкальциемия, и гораздо реже выявляют катаракту, хондрокальциноз, анемию.

Вторичный гиперпаратиреоз развивается в ответ на гипокальциемию, обусловленную недостаточностью витамина D, которая приводит к нарушению всасывания кальция в кишечнике. В результате снижаются концентрации кальция, фосфата и $25(OH)D_3$ в сыворотке, увеличивается активность щелочной фосфатазы и уровень ПТГ, уменьшается канальцевая реабсорбция фосфата и экскреция кальция. В детском возрасте вторичный гиперпаратиреоз развивается при рахите, наследственных вариантах нарушения метаболизма и чувствительности к витамину D, заболеваниях желудочно-кишечного тракта (целиакия, резекция кишечника), врожденных и приобретенных заболеваниях почек (первичная гипофосфатемия вследствие генетических дефектов канальцевой реабсорбции фосфата, синдром Дебре-де Тони-Фанкони, почечный канальцевый ацидоз, ХПН), длительном приеме антацидов, противосудорожных препаратов (фенобарбитал, фенитоин), интоксикации алюминием, некоторых опухолях, миеломной болезни и чаще всего при наличии нескольких факторов, например, недостаточность витамина D в пище и приеме противосудорожных препаратов или в сочетании с заболеванием желудочно-кишечного тракта.

Нарушение минерализации костей при ***рахите*** вызвано дефицитом кальция, фосфата или обоих веществ во внеклеточной жидкости. Дефицит кальция может быть вызван недостаточностью витамина D, дефектами метаболизма витамина D или резистентностью тканей-мишеней к $1{,}25(OH)_2\,D_3$. В результате снижается всасывание кальция в кишечнике и его мобилизация из костной ткани, приводящие к гипокальциемии. Гипокальциемия стимулирует секрецию ПТГ, и при умеренном дефиците витамина D уровень кальция в крови постепенно нормализуется за счет усиления резорбции кости, но при этом развивается фосфатурия и в тяжелых случаях – гипофосфатемия. Таким образом, формируется вторичный гиперпаратиреоз с несколькими вариантами нарушений обмена кальция и фос-

фата: кальцийпенический, с нормальными показателями кальция и фосфата в крови и фосфопенический. Крайняя степень нарушений встречается очень редко и характеризуется снижением и кальция и фосфата.

Клиническая картина рахита включает: *поражение костей* (симптомы остеомаляции – податливость костей черепа и краев родничков, краниотабес, брахицефалия, деформации костей черепа, ключиц, конечностей, плоский таз, эрозии и кариес зубов; остеоидной гиперплазии – лобные и теменные бугры, реберные «четки», надмыщелковые утолщения голеней, «браслетки» на предплечьях, «нити жемчуга» на пальцах; гипоплазии – позднее закрытие родничков и прорезывание зубов, коротконогость), приводящие к деформации в грудном возрасте – плоских костей черепа, после 3-месячного возраста – ребер и грудины, в дальнейшем – длинных трубчатых костей, позвоночника; нарушения ЦНС (задержка моторного развития, повышенная нервно-мышечная возбудимость, а при гипокальциемической форме – судороги, ларингоспазм); а также *мышечную гипотонию*, увеличение печени, селезенки.

Таблица 8.5.2.

Клиническая характеристика рахита и наиболее частых форм рахито-подобных заболеваний у детей

Синдром	Клиника	Причины
Витамин-D дефицитный рахит: а) кальцийпенический,	Остеомаляция, остеоидная гиперплазия, задержка роста, повышенная нервно-мышечная возбудимость, вегетативные расстройства.	Недостаточное образование витамина D в коже и потребление его с пищей. Дополнительные факторы – дефицит других витаминов, заболевания ЖКТ, печени, прием противосудорожных препаратов,
«Вторичный» дефицит витамина D	Проявляется в любом возрасте синдромом остеомаляции, иногда гипокальциемией в результате нарушения всасывания и/или образования активных метаболитов витамина D.	Синдром мальабсорбции при целиакии, муковисцидозе, других заболеваниях, хронический панкреатит, заболевания печени, почек,
ВитаминD – зависимый рахит I типа, болезнь Прадера.	То же + симптомы гипокальциемии с первых месяцев жизни; бывают псевдопереломы, гипоплазия зубной эмали.	Наследование аутосомно-рецессивное, ген локализован на 12 хромосоме. Дефект 1-а
ВитаминD- зависимый рахит II типа, болезнь Брукса	То же + тотальная алопеция, задержка роста.	Наследование аутосомно-рецессивное, имеется резистентность органов-мишеней к $1{,}25(OH)_2D_3$.
Витамин D-резистентный рахит,	О-образная деформация ног со второго года жизни, общий остеопороз,	Наследуется доминантно, сцепленно с Х-хромосомой (Хр22). Нарушена реабсорбция фосфата в почечных канальцах, возможно, образование $1{,}25(OH)_2D_3$.

Гипофосфатемическое поражение костей	Деформации конечностей менее тяжелые, задержки роста нет.	Наследование аутосомно-доминантное.
Гипофосфатемическое поражение костей с гиперкальциурией	То же + мышечная слабость, признаки остеопении.	Наследование аутосомно-рецессивное.
Почечный тубулярный ацидоз I типа, синдром Батлера-Олбрайта	Выявляют на 2–3 году жизни: задержка роста, кризы обезвоживания и полиурии, рахитоподобные изменения костей и их переломы, нефрокальциноз.	Наследование аутосомно-доминантное, нарушена ацидогенетическая функция дистальных почечных канальцев.
Почечный тубулярный ацидоз II типа, синдром Лайтвуда	С 3–18 месяцев: рвота, анорексия, периодически гипертермия, отставание в росте, тяжелые деформации костей.	Х-сцепленный, рецессивный, может быть спорадическим; нарушена реабсорбция бикарбонатов в проксимальных канальцах.
Гипофосфатазия	При врожденной летальной и инфантильной формах уже при рождении укорочены трубчатые кости и нарушена оссификация всех костей скелета. При поздней форме – деформация ног, низкорослость, дефекты зубов, переломы.	Наследование аутосомно-рецессивное, ген картирован на 1 хромосоме.
Глюкозо-фосфат-аминовый диабет, болезнь или синдром де Тони-Дебре-Фанкони	Проявляется после 6 месяцев: потеря аппетита, рвота, слабость, вялость, субфебрилитет, гипотрофия, задержка роста и умственного развития, снижение АД, жажда, полиурия, дегидратация, деформации костей, позвоночника, переломы. В исходе – ХПН.	Наследование аутосомно-доминантное, митохондриальный ферментативный дефект в цикле Кребса. Вторичный синдром может быть обусловлен аномалиями строения проксимальных канальцев,
Почечная остеодистрофия	Признаки остеомаляции, остеопороза, фиброзно-кистозного остеита и остеосклероза в любой комбинации.	Хроническая почечная недостаточность любой этиологии.

Таблица 8.5.3

Лабораторные показатели при рахите и наиболее частых формах рахитоподобных заболеваний у детей

Синдром	В крови			В моче		ПТГ$_{1-84}$	$25(OH)D_3$	$125(OH)_2D_3$	Примечание
	Ca	P	ЩФ	Ca	P				
Витамин-D дефицитный рахит									
а) кальцийпенический	↓	N, ↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↓
б) фосфопенический	N	↓	↑	↓		↓	↓	↓	↓

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

в) с нормальным Са и Р	N	N	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↓
«Рахитоподобные» болезни и синдромы									
«Вторичный» дефицит витамина D	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↓	↓	
Витамин D-зависимый рахит I типа	↓	N	↑	↓	↑	↑	N	↓	↓
Витамин-D зависимый рахит II типа	↓	↓	↑	↓	↑	↑	N	N	Слабый эффект больших доз витамина D_3
Гипофосфатемия (фосфат-диабет)	N		↑	N	↑	N	N	N	
Гипофосфатемическое поражение костей	N		↑	N	↑	N	N	N	Реабсорбция фосфатов улучшается под влиянием ПТГ
Гипофосфатемическое поражение костей с гиперкальциурией	↓	↓	↑	↑	↑	N	N	↑	
Почечный тубулярный ацидоз I типа	↓		↑	↑	↑	↑	N	N	рН мочи >6, 5, в крови – дефицит оснований
Почечный тубулярный ацидоз II типа	↓		↑	↑	↑	↑	N	N	рН мочи может быть <6, 5; повышена экскреция бикарбонатов
Синдром Дебре-де Тони -Фанкони	N	↓	↑	↓	↑	↑	N	N	Аминоацидурия, глюкозурия, натрийурия, ацидоз
Почечная остеодистрофия*	N	↑	↑	↓	↓	↑	N	↓	Ацидоз, гипопротеинемия

**При уремии, когда экскреция кальция нарушена, развивается гиперкальциемия. Гиперкальциемия возможна при длительном лечении гипофосфатемического Х-сцепленного рахита (фосфат-диабет) препаратами фосфора и витамина D.*

Лечение вторичного гиперпаратиреоза заключается в назначении препаратов кальция и витамина D и, по возможности, устранении его причины. Во многих случаях эффективно назначение препаратов кальцитонина, хорошо улучшающего структуру костной ткани, однако следует помнить, что под влиянием кальцитонина снижается уровень кальция в крови и возможно развитие тетании. Поэтому препараты кальцитонина назначают после или на фоне лечения витамином D и кальцием.

***Остеопетроз** – разрастание костной ткани в результате нарушения резорбции кости.*

Термин **остеопетроз** объединяет группу заболеваний, сопровождающихся разрастанием костной ткани в результате нарушения резорбции, обусловленного дефектами остеокластов. Характерны гипокальциемия, гипофосфатемия и повышение уровня ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). Всасывание кальция в кишечнике усилено, но гипокальциемия сохраняется, поскольку ПТГ не активирует остеокласты. При рентгенографии и денситометрии костей обнаруживают их равномерное уплотнение и увеличение костной массы, компактное и губчатое вещество имеют одинаковую плотность. При гистологическом исследовании биоптатов кости выявляют толстые прослойки неминерализованного органического матрикса. Иногда встречаются признаки остеомаляции. Количество остеокластов увеличено, но они малоактивны. Лечение не разработано.

Таблица 8.5.4

Клиническая характеристика остеопетроза

Нозологическая форма	Этиология	Клиника
Врожденный злокачественный остеопетроз (болезнь мраморных костей, рецессивный остеопетроз)	Аутосомно-рецессивный тип наследования	Внутриутробно компактное вещество костей врастает в костномозговые полости и замещает губчатое вещество. Типичны макроцефалия, панцитопения, гепатоспленомегалия, увеличение лимфоузлов. В результате склероза костей черепа развиваются тугоухость и слепота, парез лицевых мышц, задержка психомоторного развития. Больные живут максимум до 10–12 лет.
Генерализованный остеосклероз (болезнь Альберса-Шонберга, остеопетроз взрослых)	Аутосомно-доминантный тип наследования.	У 50% симптоматика отсутствует и заболевание выявляют случайно при рентгенографии. Характерны боли в костях, у 40% – патологические переломы, у10% – остеомиелит. При гиперостозе костей черепа – слепота, тугоухость, парез лицевых мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимжанов Н.А., Узбеков К.К. и др. Интраоперационная аутотрансплантация нативной околощитовидной железы больным первичным гиперпаратиреозом / // Вестник врача общей практики. – 2002. – Т. 23, №3. С. 29–31.
2. Ариас Ф.(FernandoArias). Беременность и роды высокого риска. М., Медицина, 1989.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., «Универсум паблишинг», 1998.
4. Баранов В.Г., Нечай А.И. Синдром Иценко-Кушинга. Л., «Медицина», 1988.
5. Берман Р.Е., Воган В.К. (Richard E. Behrman, Viktor C.VauCTГan). Педиатрия, кн.I. Перевод с английского, М., Медицина, 1991.
6. Блунк В. (Willi Blunk). Детская эндокринология. Перевод с немецкого, М., Медицина, 1981.
7. Богданович В.Л. Интенсивная и неотложная терапия в эндокринологии. М., «Медицинская книга», 2000.
8. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. М., «Медицина», 1990.

9. Браверман Л.И. (LewisE.Braverman). Болезни щитовидной железы. Перевод с английского, М., «Медицина», 2000.
10. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция. Москва, 2000.
11. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М., «Медицинское информационное агенство», 1998.
12. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. Ленинград, ЛПМИ, 1986.
13. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. СПб., «Фолиант», 1998.
14. Гайбуллаев А.А., Исмаилов С.И., Узбеков К.К. Проблема рецидивного коралловидного нефролитиаза у больных первичным гиперпаратиреоидизмом // Материалы 1 – Республиканского съезда урологов. (25–27 ноября 1992 г.) – Ташкент. – С. 57.
15. Дедов И.И., Дедов В.И. Биоритмы гормонов. М., Медицина, 1992.
16. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., «Медицина», 2000.
17. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М., «Индекс Принт», 1998.
18. Дедов И.И. Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. М., 1995.
19. Исмаилов С.И, Нугманова Л.Б., Узбеков К.К и др.Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ). / Проблемы медицины: Тезисы докладов научной конференции посвященной 600 летию М.Улугбека. – Самарканд.1994. С.28.
20. Исмаилов С.И., Узбеков К.К. и др.Диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза / // Методические рекомендации. – Ташкент. – 2000. – 18 с.
21. Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. СПб., «Специальная литература», 1996.
22. Зубовский Г.А. Ультразвуковая диагностика и электроакупунктура. М., Медицина, 1992.
23. Исмаилов С.И., Узбеков К.К. и др. Хирургическое лечение первичного гиперпаратиреоза / Проблемы эндокринологии. – Т. 46, – №5. – 2000.- С.15–18.
24. Исмаилов С.И. Узбеков К.К. AACE/AAES ИЗЛОЖЕНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЙ ТОЧКИ ЗРЕНИЯ. Руководство: Американская ассоциация клинических эндокринологов и хирургов-эндокринологов. Официальный отчет по диагнозу и лечению первичного гиперпаратиреоза.ENDOCRINE PRACTICE Vol 11 No. 1 January/February 2005 49.С 7. – 2011 г.
25. Исмаилов С.И., Узбеков К.К. и др.. Сравнительная характеристика методов диагностики первичного гиперпаратиреоза у больных мочекаменной болезнью. Урология. – 2002. №6. – С. 8–11. Москва.
26. Исмаилов С.И., Рахимжанов О.Н., Узбеков К.К. «Показатели кальций-регулирующих гормонов крови у детей с первичным гиперпаратиреозом до и после операции». Проблемы биологии и медицины–2005-№2-с. 27–30.
27. Исмаилов С.И., Узбеков К.К., Расулова М.А. Дифференциальная диагностика первичного гиперпаратиреоза у больных мочекаменной болезнью//Инфекция Иммунитет и Фармакология – 2014 – №6. – С.75–80.
28. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. (SamuelS.C. Yen, RobertB. Jaffe). Репродуктивная эндокринология. В 2 томах. М., «Медицина», 1998.
29. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей и подростков. М., «Медицина», 1996.
30. Кеттайл В.М., Арки Р.А. (WilliamM. Kettyle, RonaldA.Arky) Патофизиология эндокринной системы. Перевод с английского, СПб, «Невский диалект», 2001.
31. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб, «Питер», 1999.
32. Козлова С.И., Демикова Н.С. и соавт. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М., «Практика», 1996.
33. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. М., МИА, 1998.

34. Кон Р.М., Рот К.С. (Robert M.Cohn, Karl S.Roth). Ранняя диагностика болезней обмена веществ. Перевод с английского, М., Медицина, 1986.
35. Кузьменко Л.Г. Синдром увеличенного тимуса у детей первых лет жизни. Автореф. дисс. д.м.н., Москва, 1988.
36. Лавин Н. (NormanLavin) Эндокринология. М., «Практика», 1999.
37. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб, Фолиант, 1999.
38. МакДермотт М.Т. (MichaelT. McDermott). Секреты эндокринологии. Перевод с английского, 2-е издание, СПб., «Невский диалект», 2001.
39. Марова Е.И. Нейроэндокринология. Ярославль, «ДИА-пресс», 1999.
40. МоррейДж. П. (Jeffrey P. Morray). Интенсивная терапия в педиатрии, в 2 томах. М., «Медицина», 1995.
41. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине. СПб., ВмедА, 2001.
42. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрансформационные операции. М., Медицина, 2000.
43. Розен В.В. Основы эндокринологии. Издательство Московского универсистета, 1994.
44. Семичева Т.В. Гипоталамо-гипофизарные нарушения в патологии пубертатного периода. Заместительная терапия гипоталамо-гипофизарной недостаточности. М., 2001.
45. Скородок Л.М., Савченко О.Н. Нарушения полового развития у мальчиков. М., Медицина, 1984.
46. Старкова Н.Т. Руководство по эндокринологии. Спб., «Питер», 1996.
47. ТепперменДж., ТепперменХ. (JayTepperman, HelenM. Tepperman). Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Перевод с английского, М., Мир, 1989.
48. Тиктинский О.Л. Андрология, «Медиа Пресс», 1999.
49. ТицН.У. (Norbert W.Tietz). Энциклопедия клинических лабораторных тестов. Перевод с английского, М., «Лабинформ», 1997.
50. Тур А.Ф., Шабалов Н.П. Кровь здоровых детей разных возрастов. Ленинград, Медицина, 1979.
51. Хертл М. (MichaeЛFertl) Дифференциальная диагностика в педиатрии. В 2 томах. Перевод с немецкого, М., «Медицина», 1990.
52. Цыб А.Ф., Паршин В.С., Горобец В.Ф. Определение объема щитовидной железы у детей и подростков методом ультрасонографии. Педиатрия, 1990, N 5, стр. 51–55.
53. Цыбулькин Э.К. Неотложная помощь в педиатрии. Л., «Медицина», 1987.
54. Шабалов Н.П. (ред). Лабораторная диагностика и функциональные пробы в детской эндокринологии. СПб., «Специальная литература», 1996.
55. Шабалов Н.П. Неонатология. В 2 томах. СПб., «Специальная литература», 1997.
56. Шабалов Н.П. Детские болезни. Санкт-Петербург, «Питер», 1999.
57. Н.П.Шабалов, Ю.В.Цвелев и соавт. Основы перинатологии. Москва, МЕДпресс-информ, 2002.
58. Шилин Д.Е. Синдром гиперандрогении: принцип построения рабочей классификации. Проблемы эндокринологии, 1992. N 3, стр.31-35.
59. Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. СПб., ЭЛБИ, 2001.
60. Эйдельман С, Перспективы диагностики и лечения сахарного диабета, М, 1999.
61. Юрьев В.В., Симаходский А.С. и соавт. Рост и развитие ребенка. СПб., издание СПбГПМА, 2000.
62. Baker S. S. et al. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents //Pediatrics. – 1999. – T. 104. – №. 5 Pt 1. – С. 1152–1157.
63. Albertsson-Wikland K, Rosenberg S., Reproducibility of 24-hour growth hormone profiles in children. Acta Endocrinol, 1991, pp 23–28.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

64. Evaluation of surgical treatment in patients with renal form of PrimaryHyperparathyroidism (PHPT). Second International Huaxia Congress of Endocrinology 14–17 Desember 2001. / S.I.Ismailov, K.K.Uzbekov et al. //Hong Kong Medical Journal. – 2001. – T. 7, – №4 – Suppl. 2. – P 96.
65. Genentech Ins, National Center for Health Statistics, США
66. Ferriman D., Qalwey Y. Clinical assesment of body hair growth in women. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1961, T.21.
67. Kannan C.R. The Adrenal Gland. Plenum medical book company, New York-London, 1991.
68. S.A. Kaplan, Clinical Pediatric and Adolescent Endocrinology. Philadelphia, 1982
69. Ismailov S.I., Nugmanova L.B. Uzbekov K.K. Parathyroidectomy as a method of treatment of kidney stones in children. Second regional conference of pediatrics of Central Asia and Turkey – Tashkent. – 1994, C. 202.
70. Results of treatment of primary hyperparathyroidism in patients with urolytiasis (10 years follow up). Autors: S.I. Ismailov, K.K. Uzbekov. Institute of Endocrinology, Uzbekistan. Ref-No: 2200. тезисы на Всемирном Конгрессе Хирургов (25 Августа 2005, г. Дурбан, ЮАР)
71. Ranke Mishpel B. (Ed). Functional Endocrinologie Diagnostics in Children and Adolescets. Mannheim, 1992.
72. Neu A. Sonographic size of endocrine tissue //Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. – J. & J. Verlag, Mannheim, 1992. – C. 21–36.
73. Tanner J.M. Bpook C.G., Blackwell S.P. Endocrinology of puberty, 1981.
74. Hesse H., Endokrinologie des Kinder- und Jugendalters. Leirzig, 1982.
75. William M. Kettyle, Roland A.Arky. Endocrine pathophysiology, Philadelphia, 2001.

8.6. ОСТЕОПОРОЗ

Введение

Термин «остеопороз» определяет системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушением микроархитектуры костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и последующему повышению риска переломов. Определение Национального Института Здоровья (НИЗ): «поражение скелета, характеризующееся снижением крепости кости, которое предрасполагает к увеличению риска переломов у больного». Плотность костной ткани соответствует количеству минералов в определённом участке или объёме, а качество кости зависит от архитектуры, цикла остеогенеза, накопления повреждений и минерализации. Снижение крепости кости (хрупкость кости) повышает риск появления переломов, возникших в результате нетяжёлой травмы, определяемой как падение с высоты роста или меньше, что привело к концепции *переломов, связанных с хрупкостью костей.* Итак, остеопороз является фактором риска появления переломов.

Изменения, происходящие при остеопорозе, можно оценить неинвазивными методами, путем измерения минеральной плотности костной ткани (МПКТ), например, двойной рентгеновской абсорбциометрей (dualX-rayabsorbtiometry, DXA). МПКТ составляет 75–85% общей плотности костной ткани и коррелирует со способностью скелета выносить нагрузки*invitro*.Риск переломов, связанных с хрупкостью костей, возрастает в 0, 5–3 раза со снижением МПКТна каждое стандартное отклонение (SD). Основным преимуществом диагностики, основанной на измерении плотности кости, является возможность раннего начала лечения, т.е. до появления переломов.

По определению ВОЗ (1994 г.), у женщин диагноз остеопороза может быть поставлен приснижении МПКТ или содержания минералов в костях на 2,5SD или ниже значения, среднего для сопоставимой популяции молодых здоровых женщин в пременопаузе. Остеопении соответствует МПКТ между 1 и 2,5 SDниже среднего значения для молодых взрослых людей.

30% белых женщин старше 50 лет имеют остеопороз, около 0, 6% молодых взрослых женщин имеют остеопороз, а у 16% – низкая костная масса. Распространённость остеопороза увеличивается с возрастом, потому что уменьшается костная масса. Не у всех женщин с остеопорозом, диагноз которого был поставлен по критериям ВОЗ, будут переломы, и, напротив, многие женщины, у которых нет остеопороза, отвечающего этим критериям, могут нуждаться в лечении из-за других факторов риска, которые повышают вероятность переломов. Следовательно, данное рабочее определение остеопороза, предложенное ВОЗ, создаёт концепцию остеопороза как фактора риска переломов, что важно для определения количества больных данной категории, но диагноз конкретного пациента должен включать и другие факторы риска появления переломов.

Патогенез

Остеопороз – это болезнь, вызываемая множеством факторов. Большинство, но не все факторы риска влияют на уровень костной массы, некоторые могут оказывать влияние на структуру кости (так называемое качество кости), а некоторые повышают риск появления переломов из-за увеличения хрупкости кости по причинам, не связанным с проблемами скелета.

Клинические факторы риска

Дефицит эстрогенов

Дефицит эстрогенов является основной причиной уменьшения костной массы у женщин после наступления менопаузы. Преждевременная менопауза – естественная или вызванная хирургически – продлеваетпериод, в течение которого женщина находится в состоянии гипофункции половых желёз, увеличивая таким образом общую продолжительность уменьшения костной массы после менопаузы. Таким же образом позднее менархе и первичная или вторичная аменорея также повышают риск остеопороза. Предполагается, что дефицит жёлтого тела яичников у женщин перед менопаузой связан с уменьшением костной массы, но доказательства этого предположения всё ещё противоречивы. Дефицит эстрогенов также ассоциируется с потерей костной ткани в течение 3–4 лет, предшествующих менопаузе, – в пременопаузе со скоростью, соответствующей таковой в первые годы после менопаузы.

Другие факторы

Считается, что из длинного списка факторов риска остеопороза четыре самые важные, и их следует выявлять у женщин в постменопаузе из-за их высокой распространённости и явной связи с риском перелома бедра.Это перелом в возрасте старше 40 лет ванамнезе; перелом бедра, кисти или позвонка у ближайших родственников (семейный анамнез); низкий вес (при весе в нижнем квартиле, например <57 кг) и курение сигарет в данное время. Из этих четырёх клинических факторов риска наиболее важен перелом в анамнезе. Многочисленные исследования выделяют такие факторы риска как женский пол, белая или азиатская раса, возраст, предшествующие переломы, низкий вес, курение сигарет, данные о переломах бедра в семейном анамнезе, использование седативных, снотвор-

ных препаратов и нарушение зрительных и нервно-мышечных функций. Недостаточная физическая активность также может быть важной причиной уменьшения костной массы.

Таблица 8.6.1

Факторы риска перелома бедра с поправкой и без поправки на плотность пяточной кости и предшествующие переломы в анамнезе

Факторы	Относительный риск (доверительный интервал 95%)	
	Исходная модель	Поправка на перелом и МПКТ
Возраст (по 5 лет)	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,2–1,6)
Данные в анамнезе о переломе бедра у матери	2, 0 (1,4–2,9)	1,8 (1,2–2,7)
Повышение веса после возраста 25 лет	0, 6 (0, 5–0,7)	0, 8 (0, 6–0, 9)
Рост в возрасте 25 лет	1,2 (1, 1–1,4)	1,3 (1, 1–1,5)
Самооценка здоровья	1,7 (1,3–2,2)	1,6 (1,2–2,1)
Предшествующий гипертиреоидизм	1,8 (1,2–2,6)	1,7 (1,2–2,5)
Использование в данное время бензодиазепинов длительного действия	1,6 (1, 1–2,4)	1,6 (1, 1–2,4)
Использование в данное время антиконвульсантов	2,8 (1,2–6, 3)	2, 0 (0, 8–4, 9)
Использование в данное время кофеина	1,3 (1,0–1,5)	2, 0 (0, 8–4, 9)
Ходьба как упражнение	0,7 (0, 5–0, 9)	1,2 (1,0–1,5)
На ногах < 4 часа в день	1,7 (1,2–2,4)	0,7 (0, 5–1–0)
Неспособность встать со стула	2,1 (1,3–3,2)	1,7 (1,2–2,4)
Низкочастотная контрастная чувствительность	1,2 (1,0–1,5)	1,2 (1,0–1,5)
Частота пульса в покое > 80 ударов в мин	1,8 (1,3–2,5)	1,7 (1,2–2,4)
Любые переломы после 50 лет		1,5 (1, 1–2, 0)
Плотность пяточной кости (снижение на 1 SD)		1,6 (1,3–1,9)

Данные Исследования Переломов при Остеопорозе

Существует гипотеза о том, что некоторое связанное с возрастом уменьшение костной массы и увеличение хрупкости костей происходят в результате снижения физической активности. Избыточное употребление алкоголя увеличивает риск переломов, тогда как его умеренное употребление может оказать защитное влияние. Недостаточное питание в пожилом возрасте может содействовать уменьшению костной массы, повысить риск падений или ухудшить реакцию на травму. Широко распространено мнение, что неадекватное употребление кальция в течение жизни является существенным фактором риска.

Пик костной массы

Пик костной массы – это количество кости, накопленное в конце роста скелета, за которым следует уменьшение костной массы на протяжении остальной

жизни. Костная масса в конкретном возрасте – это функция пика достигнутой костной массы и количества утраченной костной массы в результате менопаузы и старения. На нее также влияет кальций, поступивший с питанием во время подросткового возраста, и физическая активность.

Уменьшение костной массы с возрастом

В течение жизни у женщин утрачивается от 35% до 50% костной массы в зависимости от места в скелете. Хотя остеопороз – это системное заболевание, поражающее весь скелет (за исключением костей черепа и лица), модели утраты кости слегка отличаются и зависят от типа кости. До менопаузы отмечается минимальное уменьшение костной массы в губчатом веществе кости, например, в телах позвонков и в треугольнике Варда (Ward) бедренной кости. Менопауза вызывает ускорение уменьшения костной массы в течение 5–8 лет, затем следует равномерноеснижение костной массы, которое может ускориться после 75 лет. Из-за гораздо более медленного восстановления кости, утрата кортикальной кости может начаться позже, но общее количество массы кортикальной кости, утраченной организмом женщин в возрасте 80 лет и старше, вероятно, равноценно количеству утраченного губчатого вещества кости. Пропорция общего уменьшения костной массы, связанного с менопаузой и независящим от эстрогена старением, остаётся спорной, но ясно, что уменьшение костной массы у пожилых людей всё же находится под влиянием дефицита эстрогенов и его можно предотвратить заместительной гормональной терапией (ЗГТ).

В основе уменьшения костной массы у женщин лежат два механизма. Первый – это связанное с возрастом снижение активности остеобластов, которое приводит к нарушению равновесия между количеством резорбированной кости и количеством кости, образованной в месте остеогенеза. Второй – это менопауза, вызывающая заметное увеличение количества участков остеогенеза, активированных внутри губчатой и кортикальной частей кости в единицу времени, что увеличивает небольшой дефицитостеогенеза, отмечаемый в каждом участке. Общее увеличение пиков циклов образования кости происходит в первые 2–3 года после менопаузы, но оно сохраняется в течение всей жизни даже у женщин старше 80 лет, что подтверждает устойчивое увеличение маркеров резорбции и образования кости у пожилых женщин в постменопаузе. Эстрогены стимулируют образование остеопротегерина – мощного ингибитора активности остеокластов – в остеокластах, а также ингибитора активатора рецептора ядерного фактора (NF)-кВ (RANK) – L и возбуждаемого (RANK) – L остеокластогенеза, что объясняет значительную часть антирезорбтивного действия эстрогенов в костях. Образование IL–1 моноцитами периферической крови повышается после менопаузы и снижается при эстроген-заместительной терапии. Лечение крыс антагонистами IL–1-рецепторов предотвращает уменьшение костной массы, вызванное отменой эстрогенов. Эстрогены также ингибируют продукцию IL–6 костными клетками и клетками стромы, а нейтрализуя антитела к IL–6, они противостоят эффекту дефицита эстрогенов. Эстрогены также могут регулировать продукцию ФНО-β костными клетками и остеокластами. Таким образом, дефицит эстрогенов индуцирует повышение и понижение регуляции секреции нескольких цитокинов в микросреде костного мозга, что может быть связано с увеличением образования костной массы и нарушением баланса между резорбцией и формированием кости.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Уровень интактного паратгормона (ПГ) в сыворотке повышается с возрастом как у мужчин, так и женщин. Этот гиперпаратиреоидизм является вторичным к дефициту кальция или витамина D, или и того и другого у пожилых лиц, особенно находящихся в медицинских или социальных учреждениях. Он может содействовать уменьшению костной массы у представителей обоих полов. Классификация переломов, связанных с остеопорозом, основанная на клинических симптомах и лежащих в их основе механизмов, была предложена Riggs, Melton. В их модели остеопороз типа I включает, в основном, переломы запястья и позвонков у женщин младше 70 лет, и связан, главным образом, с уменьшением губчатого вещества кости из-за дефицита эстрогена. Остеопороз типа II включает, в основном, переломы бедра как у пожилых мужчин, так и женщин в результате уменьшения массы губчатого вещества и трубчатой кости, связанного, главным образом, со вторичным гипертиреоидизмом. Ускоренная фаза уменьшения костной массы после менопаузы включает непропорциональное уменьшение губчатого вещества кости, происходящее, главным образом, из-за дефицита эстрогенов. У женщин с остеопорозом нарушается способность реагировать на более низкий уровень эстрогенов после наступления менопаузы по сравнению с здоровыми женщинами в менопаузе. Следующая фаза медленного уменьшения костной массы включает пропорциональное уменьшение губчатого вещества кости и связана со вторичным гипертиреоидизмом. У стареющих мужчин низкий уровень тестостерона и эстрогенов способствует уменьшению костной массы.

Механизм перелома

Переломы происходят из-за малой костной массы, нарушений в архитектуре скелета и травмы. Таким образом, факторы, влияющие на частоту падений (например, предрасположенность к падениям), и факторы, ассоциируемые с травмой (защитные факторы, включая нейромышечную функцию и мягкие ткани) будут влиять на появление переломов.

Уменьшение костной массы, происходящее во время менопаузы и старения, связано с нарушениями в микроархитектуре костей. Остеокластная резорбция приводит к очаговым перфорациям в пластинках губчатого вещества кости, в результате чего утрачивается соединение горизонтальных пластинок и происходит отделение вертикальных столбиков по всей полости костного мозга. Таким образом увеличивается возможность компрессионного перелома костей, богатых губчатым веществом, например позвонков. Толщина пластинок губчатого вещества кости около 100–150 мкм, а остеокласты в процессе нормального цикла остеогенеза формируют резорбционные дефекты в 50–100 мкм. Перфорации в губчатом веществе кости могут быть следствием возросшей активности остеокластов, они могут привести к повреждению механических свойств кости и, следовательно, повышается риск переломов.

Геометрия бедренной кости влияет на риск переломов бедра. Чем длиннее шейка бедренной кости, тем выше вероятность переломов бедра.

Детерминанты крепости костей скелета не отражают все факторы, связанные с риском переломов. Для каждой конкретной плотности кости риск переломов выше у пожилых. Более значимое влияние возраста и меньшую важность роли костной массы у пожилых могут объяснить более частые падения, тип падения, характерный для пожилых, и уменьшение защитных мягких тканей.

Клинические особенности

Остеопороз в постменопаузе

Самая частая клиническая форма остеопороза – это остеопороз в постменопаузе. Обычно перелом запястья бывает у женщин приблизительно через десять лет после наступления менопаузы, а перелом позвонка через 15–20 лет и после возраста 70 лет – перелом бедра.

Переломы запястья или дистального отдела предплечья бывают двух типов: перелом Коллиса (Colles) как следствия образования угла в направлении назад и более редкий тип – перелом Смита (Smith) – в результате образования угла с ладонью. Эти переломы обычно имеют благоприятный исход, но у некоторых больных развивается алгодистрофия, остеоартрит или невропатии.

Бывает два вида переломов бедра – перелом шейки кости и вертельный перелом. Вертел бедренной кости содержит больше губчатого вещества, чем шейка кости. Считается, что прогнозирующая роль МПКТ и параметры ультразвукового обследования выше у вертельного перелома, чем у шейки бедра. Перелом бедра связан с большей заболеваемостью и смертностью, и функции конечности восстанавливаются до уровня, который был до перелома, меньше чем у половины больных.

Переломы позвонков приводят к болям в спине, которые часто появляются после некоторой нагрузки на спину, например, при подъёме груза или при работе в саду. Боль обычно очень сильная и часто приковывает больного к постели. Она часто локализуется в спине и редко отдаёт в ноги; компрессия спинного мозга бывает в исключительных случаях и при ее наличии необходимо провести поискдругих заболеваний, например, метастазов или миеломы. Боль от перелома обычно снижается через 6–8 недель и исчезает. Тем не менее установлено, что около двух третей переломов позвонков не диагностируются в то время, когда произошёл перелом, так как пациенты и врачи не рассматривают боль в спине как специфическую. Уменьшение роста является другим важным признаком переломов позвонков, но часто пациенты сами не сообщают об этом, поэтому этот признак можно определить, спросив о росте пациента в начале взрослой жизни. Поэтому важно регистрировать рост пациента при каждом посещении врача. Уменьшение роста на 1 см или больше должны насторожить врача, т.к., возможно, это новый перелом позвонка. Важно определять бессимптомные переломы позвонков в клинике, поскольку они связаны с увеличением риска новых переломов позвонков в 3–5 раз независимо от уровня МПКТ. Кроме того, согласно расчётам, частота новых переломов позвонков в течение года после первого перелома составляет 20%. Кифоз – это обычное следствие раздавленного перелома грудного позвонка, а иногда результат уменьшения жизненной ёмкости лёгких. Переломы поясничных позвонков приводят к уменьшению объёма брюшной полости, что приводит к выпячиванию живота и к ущемлению рёберной дуги на подвздошном гребне. Такой подвздошно-рёберный контакт провоцирует боли и ощущение потрескивания.

Заболевания, способствующие развитию остеопороза, и их лечение

Повышение риска остеопороза связывают с различными состояниями. В большинстве случаев остеопороз является многофакторным и его нельзя приписать только одному специфическому заболеванию («вторичный остеопороз»). Мы рассматриваем здесь только самые частые нарушения, связанные с остеопорозом.

Остеопороз, вызванный глюкокортикоидами

Достоверные данные показывают, что глюкокортикоиды нарушают образование костей, ингибируя непосредственно активность остеобластов. Синтез остеобластами коллагена типа I, остеокальцина и щелочной фосфатазы снижается; глюкокортикоиды также ингибируют образование инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР–1) и ИФР–2. Определение уровня остеокальцина в сыворотке является хорошим показателем такого ингибирования остеобластов глюкокортикоидами.

Таблица 8.6.2

Болезни, способствующие развитию остеопороза, и их лечение

Эндокринные нарушения	Болезни костного мозга
Гипертиреоз	Множественная миелома
Гиперпаратиреоз	Мастоцитоз
Сахарный диабет типа 1	Лейкемия
Состояния, связанные с гипогонадизмом	Заболевания соединительной ткани
Гемохроматоз	Несовершенный остеогенез
Сидром Тернера	Синдром Марфана
Синдром Клайнфельтера	Гомоцистинурия
Состояние после химиотерапии	**Лекарства**
Гипопитуитаризм	Кортикостероиды
Нервно-психическая анорексия	Медроксипрогестерон ацетат
Воспалительные болезни	Антиконвульсанты
Ревматоидный артрит	Метотрексат
Анкилозирующий спондилоартрит	Гепарин
Красная волчанка	Циклоспорин
Болезни, связанные с мальабсорбцией	Другие состояния
Глютеиновая болезнь	Беременность/лактация
Гастрэктомия	Гиперкальциурия
Хроническиезаболевания печени	Алкоголь
Только парентеральное питание	Кофеин
Состояния, связанные с иммобилизацией	
Болезнь Паркинсона (Parkinson)	
Полиомиелит	
Церебральный паралич	
Параплегия	

Эффект глюкокортикоидов на резорбцию костей ясен меньше. Некоторые исследования связываютвысокие дозы с повышенной скоростью резорбции костей, возникающей в результате уменьшения всасывания кальция в кишечнике, увеличением выделения кальция с мочой, снижением уровня остеопротегерина и гипогонадизмом. Глюкокортикостероиды приводят кснижению уровня адреналина и половых гормонов вследствие подавления секреции гормонов гипофиза, причём такое снижение уровня свободного тестостерона зависит у мужчин от дозы. Следовательно, дозы глюкокортикоидов, превышающие физиологические, приводят к существенному и быстрому уменьшению костной массы у большинства больных, особенно в первый год терапии и при дозах выше 7, 5 мг преднизона. Таким

образом, переломы происходят часто, особенно переломы позвонков; риск переломов позвонков и бедра обычно увеличивается больше чем в два раза. У больных, перенёсших трансплантацию, риск переломов выше, чем у других больных, получающих стероиды, возможно, из-за ранее существовавшего у них состояния и остеопенического эффекта других иммуносупрессоров, например, циклоспорина. Одной из основных проблем, возникающих при лечении кортикостероидами, является подбор минимально эффективной дозы, позволяющей избежать их побочного эффекта. Некоторые данные показывают, что вызванное кортикостероидами ингибирование образования костей происходит даже при низких дозах препарата, вводимого в виде ингаляций, причём заметно снижается уровень остеокальцина в сыворотке. Данные единовременных и перспективных исследований позволяют предположить, что костная масса у астматиков, получавших лечение ингаляцией кортикостероидов, меньше, чем в контрольной группе при явной зависимости от дозы.

Эндокринные заболевания

Дефицит половых гормонов у мужчин и женщин приводит к уменьшению костной массы. Все заболевания и лекарственные препараты, которые снижают уровень половых гормонов, приводятк уменьшению костной массы, и в этот список входят аменорея спортсменов, нервно-психическая анорексия, гемохроматоз, синдром Тернера, синдром Клайнфельтера, многие химиотерапевтические режимы, гипопитуитаризм или лечение эндометриоза ЛГ-релизинг-аналогами.Имеются данные о небольшом и вариабельном снижении плотности кости при сахарном диабете 1 типа. При диабете 2 типа МПКТ возрастает, вероятно, из-за увеличениявеса тела и гиперинсулинемии. Синдром Кушинга приводитк уменьшению костной массы, но этот процесс обратим в процессе лечения болезни. Гормоны щитовидной железы являются главными активаторами остеогенеза.У больных с гипертиреозом наблюдается остеопороз из-за ускоренного цикла остеогенеза при слабой гиперкальцемии или в её отсутствии, и у них повышен риск переломов. Уменьшение МПКТ у тиреотоксических больных становится обратимым процессом после лечения гипертиреоза. Возможно также отрицательное влияние на кость доз гормонов щитовидной железы, превышающих физиологический уровень, но это наблюдается у небольшого числа больных, получающих супрессивные дозы тироксина для лечения карциномы щитовидной железы и нетоксического зоба. Напротив, гипотиреоз, видимо, существенно не влияет на МПКТ. Потенциальная роль дефицита кальцитонина в уменьшении костной массы не ясна.

Исследования двойной рентгеновской абсорбциометрией больных с первичным гиперпаратиреозом на начальных этапах показали, что плотность костной ткани уменьшается в кортикальных участках костей, но остается нормальной в губчатом веществе. Видимо, такое уменьшение МПКТ увеличивает риск переломов. Восстановление скелета после хирургического лечения паратиреоидной аденомы очень заметно, причём МПКТ увеличивается через год после операции приблизительно на 6% в шейке бедра и на 8% в позвоночнике.

Болезни желудочно-кишечного тракта

Все заболевания, связанные с нарушением абсорбции кальция или витамина D, либо и того и другого, вызывают уменьшение костной массы. Это, например, целиакия, синдром воспалённого кишечника, анастомоз тощей и подвзошной кишки, недостаточность поджелудочной железы, гастрэктомия, хронические за-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

болевания печени или длительное исключительно парентеральное питание. Снижение плотности кости иногда связано с остеомаляцией, а не остеопорозом как таковым. Природа остеопороза, связанного с заболеваниями кишечника, может быть обусловлена несколькими факторами, в том числе терапией кортикостероидами при воспалительных заболеваниях кишечника.

Болезни костного мозга

Множественная миелома обычно характеризуется остеолитическими повреждениями, но часто вызывает и генерализованное уменьшение костной массы. Часто встречаются также компрессионные переломы позвонков. Гисто-морфометрические исследования костей показали заметный разрыв между повышенной резорбцией и пониженным формированием кости, что может быть обусловлено секрецией IL–1, IL–6, Dickopf–1 и ФНО-βплазматическими клетками и другими клетками костного мозга. Терапия кортикостероидами и иммобилизация также могут содействовать уменьшению костной массы. Острая лейкемия у детей и подростков, но не лимфома, иногда ассоциируется с генерализованным остеопорозом с или без остеолитических повреждений. Системный мастоцитоз – это редкое заболевание, вызываемое пролиферацией тучных клеток, инфильтрирующих кожу, костный мозг, селезёнку, печень и лимфоузлы. Скелет может быть вовлечён в виде очагов, или поражение может быть генерализованным, примерно у 70% больных радиографическое обследование выявляет патологию, включая остеосклеротические повреждения, но также и генерализованную остеопению и переломы позвонков. При отсутствии типичного поражения кожи биопсия кости часто является единственным способом диагностики мастоцитоза.

Другие состояния

Такие ревматологические состояния, как ревматоидный артрит и анкилозирующий спондилит ассоциируются с остеопорозом и с повышением риска переломов. Беременность нередко связывают с уменьшением костной массы в последнем триместре. Приём более 40 г этанола в день увеличивает риск переломов, связанных с остеопорозом, в частности у мужчин. Кроме прямого действия этанола на остеобласты, в развитии остеопороза у лиц, злоупотребляющих алкоголем, могут иметь существенноезначение гипогонадизм и заболеванияпечени. Как показали некоторые исследования, употребление кофеина также может быть связано с уменьшением костной массы и риском перелома бедра.

Медроксипрогестерона ацетат –гестагенное средство, которое подавляет гонадотропин, вызывая таким образом прекращение овуляции и гипоэстрогенемию. Его длительное употребление связывают с уменьшением плотности позвоночника у примерно 10%. Другие лекарства, например, антиконвульсанты, метотрексат, гепарин и циклоспорин могут повысить риск развития остеопороза.

Остеопороз у молодых людей

Отмечено всего несколько случаев переломов, связанных с патологией формирования костей либо с идиопатическим остеопорозом. Несовершенный остеогенез – это наследственный синдром, характеризующийся хрупкостью костей и частыми переломами, которые могут привести к деформации скелета. Его клинические признаки также включают низкорослость, голубые склеры, несовершенный дентиногенез, потерю слуха, сколиоз и разболтанность суставов. Несовершенный остеогенез обычно возникает в результате мутаций коллагена типа 1.

Идиопатический ювенильный остеопороз – это очень редкое состояние у детей и подростков до периода полового созревания. Видимо, это заболевание не является семейным. Переломы позвонков обычно происходят в возрасте 2–4 лет. В тяжёлых случаях у больных может иметь место деформация конечностей и кифосколиоз.

Идиопатический остеопороз у взрослых распознаётся чаще во время денситометрии. Хотя это состояние имеет сходство с слабовыраженным несовершенным остеогенезом, у этих больных нет несовершенного дентиногенеза, голубых склер или потери слуха. Однако присутствует разболтанность суставов и небольшой сколиоз, иногда – отягощенный семейный анамнез.

Остеопороз у мужчин

В детском и срденем возрасте переломы чаще распространены среди мужчин, чем среди женщин, вероятно, из-за большей частоты травм. После 40 лет переломы у мужчин происходят реже, чем у женщин, но частота переломов в результате небольших травм с возрастом увеличивается. Частота переломов бедра у мужчин увеличивается экспоненциально с возрастом, так же как у женщин. Соотношение по полу (женщины к мужчинам) равно приблизительно 2:1 в северной Европе, но оно может варьировать в других регионах в зависимости от продолжительности жизни мужчин. Смертность, связанная с переломами бедра, значительно выше у мужчин, чем у женщин. Хотя деформации позвонков часто наблюдаются у мужчин, многие из них не связаны с остеопорозом. Переломы позвонков у мужчин ассоциируются с понижением роста, кифозом и увеличением инвалидности, как и у женщин. Частота переломов позвонков, связанных с остеопорозом, в два раза меньше, чем у женщин. Переломы позвонков у мужчин связаны со снижением МПКТ. Частота переломов конечностей у мужчин начинает увеличиваться в более старшем возрасте, чем у женщин.

Так же, как у женщин, остеопороз у мужчин может быть результатом неадекватного пика костной массы или ускоренного уменьшения костной массы, либо и того и другого. Возрастное уменьшение костной массы менее выражено у мужчин, чем у женщин и составляет около 15–20% в возрасте от 30 до 80 лет. Механизм, лежащий в основе уменьшения костной массы с возрастом у мужчин, не известен, но некоторые данные указывают на понижение активности остеобластов у мужчин с идиопатическим остеопорозом. У пожилых мужчин уменьшению костной массы может способствовать вторичный гиперпаратиреоз.

Одни и те же факторы риска переломов, связанных с увеличением хрупкости костей, были описаны у мужчин и женщин, они включают курение и избыточное употребление алкоголя. Считается, что почти у 50% мужчин с остеопорозом он вторичный. Самыми частыми причинами являются длительная терапия глюкокортикоидами, гипогонадизм, алкоголизм, гастрэктомия и другие нарушения ЖКТ. Гипогонадизм у мужчин оказывает главное влияние на развитие остеопороза. На пик костной массы отрицательно влияет нарушение полового созревания, у мужчин с нарушенным или замедленным половым созреванием костная масса понижена. Считается, что в достижении пика костной массы у мужчин ключевую роль играет статус эстрогенов, поскольку есть данные, что дефицит ароматазы у мужчин приводит к дефициту эстрогенов и, следовательно, к отсутствию замыкания зоны роста эпифиза и остеопении. Эту патологию можно успешно лечить эстрогенами. Андрогены также важны для поддержания пика

костной массы у взрослых мужчин ввиду того, что гипогонадизм у мужчин ассоциируется с малой костной массой. Остеопороз встречается при многих формах гипогонадизма, например, при гиперпролактинемии, кастрации, анорексии, гемохроматозе и синдроме Клайнфельтера. При длительном злоупотреблении алкоголем костная масса уменьшается в основном из-за снижения активности остеобластов, дефицита питательных веществ и гипогонадизма. Нарушения в ЖКТ, в частности, гастрэктомия, также ассоциируются с остеопорозом у мужчин. Некоторые исследования связывают нефролитиаз или гиперкальциурию с уменьшением костной массы, но их влияние на механизмы уменьшения костной массы остаётся неясным.

Абсолютный риск различных переломов, связанных с остеопорозом, у мужчин и женщин одинаков при одинаковой МПКТ, но меньше мужчин чем женщин имеют низкую МПКТ, и мужчины обычно старше при одинаково низком уровне МПКТ. Эта разница в возрасте и таких биомеханических факторах, как размеры костей могут понижать частоту влияния МПКТ на риск переломов. В настоящее время не достигнут консенсус в отношении Т-критерия, который можно использовать в качестве порогового значения для принятия терапевтических решений при лечении мужчин.

Гистоморфометрия

Гистоморфометрия подвздошного гребня позволяет оценить структуру кости и циклы остеогенеза, она обычно проводится при биопсии подвздошной кости. Образец обрабатывается без предварительной декальцинации и анализируется стандартными гисто-морфометрическими методами. Гистоморфометрия – это единственный метод, позволяющий дифференцировать клеточный и тканевой уровень цикла остеогенеза. В настоящее время неинвазивные методы, например, двойная рентгеновская абсорбциометрия и костные маркеры достаточны для большинства клинических ситуаций, вовлекающих остеопороз, и существует всего несколько показаний для проведения костной биопсии. Гистоморфометрия должна применяться только для больных, чьи анамнестические, объективные, радиографические данные или биохимические показатели позволяют предположить атипичную остеомаляцию, болезнь тучных клеток кости, несекретирующую миелому, саркоидоз или другие редкие заболевания.

Диагностика

Исследование больных с остеопорозом направлено на достижение следующих целей:

поставить диагноз и устранить возможность наличия заболеваний, маскирующихся под остеопороз;

определить факторы, способствующие развитию остеопороза;

составить прогноз течения болезни с помощью количественного определения костной массы, выявления предшествующих переломов, выявления факторов, влияющих на риск переломов независимо от костной массы;

оценить скорость утраты костей с помощью биохимических маркеров;

выбрать наиболее подходящее лечение;

получить базовые данные измерений, которые могут быть полезны для мониторинга эффективности лечения.

Дифференциальный диагноз и причины остеопороза

Оценка состояния пациента с подозрением на остеопороз включает адекватный сбор анамнеза и физикальное обследование; следует оценить потенциальные причины вторичного остеопороза и состояния, маскирующиеся под остеопороз. Для больных с переломами позвонков необходимо иметь минимальные биохимические данные, включая определение кальция в сыворотке крови, фосфата, креатинина и щелочной фосфатазы; данные электрофореза белков плазмы; тесты на протеинурию; кальций в моче; а в некоторых случаях – иммуноэлектрофорез белка в моче и анализ крови. Измерения ТТГ и у мужчин свободного тестостерона, а также определение пролактина могут быть полезны в некоторых случаях. У пожилых людей рекомендуется проводить определение 25-гидроксихолекальциферола и паратгормона, если есть подозрения на дефицит витамина D. При оценке состояния больных следует руководствоваться клиническими данными, т.к. у некоторых больных с явным первичным остеопорозом может оказаться слабовыраженный гиперпаратиреоз, системный мастоцитоз, позднее проявление несовершенного остеогенеза или остеомаляция.

Часто необходимо полное обследование позвоночника больных остеопорозом, включая определение роста и оценку боли, контрактуры паравертебральных мышц, кифоза грудного отдела, поясничного лордоза, сколиоза и промежутка между рёберной дугой и подвздошным гребнем, а также выпячивание живота, которое может быть результатом множественных переломов позвонков. Следует обращать внимание на голубые склеры, повышенную эластичность суставов и признаки, говорящие в пользу гипертиреоза или гиперкортицизма. Важно провести общее обследование для исключения неоплазии (например, лимфоузлов и провести пальпацию молочной железы) или других состояний.

Радиографическое исследование является важным инструментом для подтверждения переломов и их возможной этиологии. Необходимо сделать обзорные рентгенограммы в переднезадней и боковой проекциях как грудного, так и поясничного отделов позвоночника. Переломы позвонков включают деформации края, деформации концевой пластинки («двояковогнутый») и компрессионный перелом. Некоторые деформации позвонков не связаны с остеопорозом, например, болезнь Шейерманна, злокачественные заболевания и остеомаляция. Диагноз небольшого перелома позвонка бывает трудно поставить из-за его перекрывания на снимке нормальным телом позвонка. Имеются согласованные алгоритмы определения переломов позвонков, разработанные для эпидемиологических исследований и клинических испытаний, а также используемые при радиологическом диагнозе переломов позвонков.

Измерение костной массы

Измерение костной массы – это важнейший этап в обследовании больных с остеопорозом, во-первых, для подтверждения уменьшения костной массы и, во-вторых, для оценки величины уменьшения костной массы и, следовательно, риска переломов в будущем.

Двойная рентгеновская абсорбциометрия

Со времени её разработки более десяти лет назад двойная рентгеновская абсорбциометрия (DEXA) возникла как метод выбора для измерения МПКТ, т.к. это быстрый, ясный и относительно точный способ, использующий воздействие низкой дозой облучения и позволяющий измерить места, где обычно бывают

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

переломы, например, поясничный отдел позвоночника, бедро и лучевая кость. DEXA можно применять для обследования всего скелета, а измерение затухания рентгеновских фотонов двух отдельных потоков энергии позволяет также точно оценить содержание жировой ткани в организме. Меньшие по размеру аппараты для DEXA, измеряющие только периферические участки (предплечье или пяточную кость), также могут играть важную роль в скрининге. DEXA измеряет МПКТ в виде граммов концентрации гидроксиапатита на квадратном сантиметре, т.е. локальную плотность костной ткани.

МПКТ, измеренная DEXA в разных местах скелета (позвоночник, бедро, предплечье, пяточная кость, всё тело), может предсказать риск переломов, связанных с увеличением хрупкости костей. Прогноз перелома точнее, когда МПКТ измеряется в местах потенциальных переломов.

Самый удобный способ описывать МПКТ – это Т- и Z-баллы. Т-баллы – это количество стандартных отклонений выше или ниже средней для людей молодого возраста. Т-баллы снижаются с возрастом. Баллы Z выражают количество стандартных отклонений выше или ниже средней величины для людей одного и того же возраста. Баллы Z позволяют сравнивать больных с контрольной группой людей того же возраста и, следовательно, позволяют определить уменьшение костной массы выше нормы конкретного возраста. Однако, большая распространённость остеопороза у пожилых людей, а также трудности в выборе людей, которые составили бы контрольную группу пожилых ограничивают использование Z-баллов. С практической точки зрения диагностический порог, предложенный ВОЗ, можно эффективно применить к измерениям методом DEXA позвоночника и бедра. Терапевтический порог должен включать не только Т-баллы МПКТ, но также возраст и факторы риска, что позволяет предположить фактор риска переломов независимо от МПКТ.

DEXA имеет ряд ограничений. Во-первых, данные измерений позвоночника у людей старше 65 лет часто труднее интерпретировать в связи с большой распространённостью дегенеративного остеоартрита, что увеличивает показатель МПКТ без точного измерения трабекулярной кости. Во-вторых, точность метода снижается при его применении к тучным людям. В-третьих, повторные измерения могут иметь ограниченное значение для оценки скорости изменений МПКТ, потому что ожидаемые изменения в проценте МПКТ имеют ту же величину, что и погрешности точности этого метода. Необходим интервал в 3–5 лет между измерениями нелеченных женщин в постменопаузе для определения пациенток с быстрым уменьшением МПКТ. У больных, получающих антирезорбционнуютерапию, обычно необходим интервал в 2 года, чтобы определить значительное увеличение МПКТ.

Другие методики

Количественные измерения КТ определяют волюметрическую МПКТ тел поясничных позвонков и позволяют дифференцировать МПКТ кортикальной и трабекулярной частей кости. Однако этот метод имеет несколько недостатков, включая относительно большое облучение и более высокую погрешность в точности, чем у ДРА.

Количественное УЗИ может заменить ДРА и предоставить дополнительную информацию о материальных характеристиках кости. Скорость звука и коэффициентзатухания при прохождении через кость (затухание широкого пучка) регистрируются для различных периферических костей, например, пяточной, коленной чашечки, фаланг пальцев и большеберцовой кости. В целом, ультразвуковые устройства имеют мало погрешностей в точности, но их достоверность неизвестна. С возрастом уменьшаются как скорость звука, так и коэффициент затухания широкого пучка, но величина такого уменьшения разная и зависит от аппарата УЗИ. Количественная ультрасонография – это многообещающая методика диагностики остеопороза при наличии дешёвых и портативных аппаратов.

Биохимические маркеры

Различные типы маркеров

Костные маркеры обычно делят на маркеры образования кости и маркеры резорбции кости.

Маркеры образования кости – это общее содержание в сыворотке щелочной фосфатазы, остеокальцина и пептидов проколлагена 1.Уровень щёлочной фосфатазы в сыворотке –наиболее часто используемый маркер формирования костей, но он недостаточно чувствителен и специфичен. Для повышения специфичности разработаны новые методы для дифференцировки костных и печеночных изоферментов, в частности, метод иммунологического анализа, использующего моноклональные антитела, обладающие перекрёстной реактивностью только в 15–20%. Щёлочная фосфатаза –чувствительный маркер повышенного цикла остеогенеза у женщин после наступления менопаузы.

Таблица 8.6.3

Биохимические маркеры цикла остеогенеза

Образование	Резорбция
Остеокальцин в сыворотке	**Плазма или сыворотка**
Щёлочная фосфатаза (общая и костная)	Кислая фосфатаза, устойчивая к тартрату Свободный дезоксипиридинолин
Пептиды N-терминала проколлагена (PINPs)	Продукты расщепления N- и С-телопептида коллагена типа 1 (NTX, CTX)
	Моча
	Свободный дезоксипиридинолин
	Продукты расщепления N- и С-телопептида коллагена типа 1

Остеокальцин сыворотки, также называемый Gla протеином кости, – это короткий неколлагенный протеин, специфичныйдля костной ткани и дентина, он продуцируется только остеобластами и одонтобластами. Уровни остеокальцина в сыворотке коррелируют с ростом скелета во время полового созревания, а также с увеличением скорости формирования костей в условиях, характеризуемых ускорением цикла остеогенеза, например, при первичном и вторичном гиперпаратиреозе или акромегалии. Напротив, уровень остеокальцина понижается при гипотиреозе, гипопаратиреозе и у больных, получающих глюкокортикостероиды, т.е. при состояниях, связанных с замедлением формирования костей. Остеокальцин сыворотки является хорошим маркером цикла остеогенеза прирассмотрении резорбции и формирования кости в совокупности. Наиболее надёжный и чувствительный метод измеряет не только интактные молекулы, но и средний фрагмент N (который является самым большим продуктом деградации остеокальцина). N- и С-терминальные пептиды коллагена типа 1 отщепляются во время внеклеточ-

ного воздействия на коллаген. Они также отражают формирование кости, потому что коллаген типа 1 является основным органическим компонентом костной матрицы. Эти методы имеют разную чувствительность. Метод для определения N-терминального пропептида проколлагена типа 1 (PINP) является ценным маркером остеопороза.

Маркеры резорбции кости – это кальций в моче натощак и гидроксипролин, кислая тартрат-устойчивая фосфатаза (TRAP) и перекрёстные сшивки коллагена. Кальций в моче натощак скоррекцией на креатинин– самыйдешёвый маркер резорбции кости, но недостаточно чувствительный при остеопорозе. Гидроксипролин образуется при расщеплении коллагена, и его длительно использовали в качестве рутинного маркера резорбции кости, однако чувствительность и специфичность этого метода низкая. Технические недостатки и низкая специфичность ограничивают использование TRAP в плазме как отражение активности остеокластов. Пиридинолин (Pyr) и дезоксипиридинолин (D-Pyr) – это невосстановимые перекрёстные сшивки пиридинав зрелой форме коллагена. Такое посттрансляционное ковалентное сшивание создаёт связи внутри цепи, стабилизирующие молекулы коллагена. Pyr и D-Pyrпоступают в биологические жидкости, главным образом, из костной матрицы во время резорбции кости остеокластами. Они выделяются с мочой в свободной (≈ 40%) и в связанной с пептидами (60%) форме.Уровни продуктов расщепления С-телопептида коллагена типа 1 (СТХ) в моче и сыворотке заметно возрастают во время менопаузы и возвращаются до нормального уровня при лечении эстрогенами и бисфосфанатами.

Клиническое использование костных маркеров

Роль костных маркеров в оценке уменьшения костной массы

Резкое увеличение уровня костных маркеров происходит после наступления менопаузы, отрицательно коррелируя с оценкой костной массы DXA, что позволяет предположить, что высокая скорость цикла остеогенеза связана с еще большимуменьшением костной массы.

Роль костных маркеров в оценке риска переломов

Для женщин, отнесённых к категории быстро теряющих костную массу, риск переломов позвонков и кисти в два раза выше, чем у женщин, отнесённых к категориям здоровых или медленно теряющих костную массу. Большие перспективные исследования показали, что увеличение резорбции костей (например, больше, чем до наступления менопаузы) ассоциируется с повышением риска переломов позвонков и периферических костей независимо от МПКТ. У женщин с низкой МПКТ и бóльшей резорбцией костей риск переломов бедра возрастает в 4–5 раз. Измерения маркеров резорбции костей можно объединить с оценкой других факторов риска переломов и подсчитать индивидуальную вероятность переломов.

Роль костных маркеров в мониторинге лечения остеопороза

Антирезорбтивная терапия, например, кальцитонином, эстрогенами или бисфосфонатами приводит к значительному снижению маркеровдо уровня, предшествовавшего наступлению менопаузы (маркеры резорбции – через 3–6 недель, маркеры костеобразования – через 6–9 недель). Значительное уменьшение скорости циклов остеогенеза, наблюдаемое после лечения женщин с остеопорозом бисфосфонатом, существенно коррелирует с увеличением МПКТ в поясничном отделе позвоночника через 2 года.Существует также связь между уменьшением маркеров циклов остеогенеза в ответ на антирезорбтивную терапию, например, бисфосфонатами или ралоксифеном и степенью снижения риска переломов. Учитывая точность измерений костной массы ДРА и ожидаемые изменения, вызванные антирезорбтивной терапией, обычно необходимовыждать 2 года для определения эффективности лечения у конкретного больного. Определение маркеров через несколько месяцев после начала лечения даст информацию об эффективности терапии и улучшит соблюдение больным режима лечения. Используя маркеры формирования костей, можно проводить мониторинг лечения, направленного на стимулирование формирования костей, например, терипаратидом (PINP).

Лечение

Нефармакологические вмешательства

Образ жизни

Больные, перенёсшие перелом позвонка, нуждаются в специальном режиме для предотвращения дополнительных переломов. Им необходимо избегать поднятия тяжестей и научиться наклоняться так, чтобы избежать избыточную нагрузку на позвоночник. Все факторы образа жизни, которые могут отрицательно влиять на метаболизм костей, должны быть скорректированы. Следовательно, больные не должны курить, они должны употреблять умеренное количество алкоголя, необходимо лечить состояния, предрасполагающие к развитию остеопороза. Необходимо по-возможности избегать прием препаратов, предрасполагающих к развитию остеопороза.

Питание

Согласно Диетическим нормам Потребления (ДНП), опубликованным в 1997 г., подросткам рекомендуется употреблять 1300 мг кальция в сутки, взрослым до 70 лет – 1000–1200 мг/день, и 1200 мг/день после 70 лет. При пороговом значении суточного потребления кальция 400 мг/день необходимо дополнительное употребление кальция как детям, так и женщинам старше 60 лет.

На потребность в кальции влияет ряд факторов питания: это натрий, белок, кофеин, волокна и витамин D. Действие волокон и кофеина относительно мало, а употребление натрия и белка может иметь бóльшее значение, так как они влияют на выведение кальция с мочой. Употребление фосфора и жира существенно не влияет на костный метаболизм. Витамин D способствует абсорбции кальция и, следовательно, влияет на потребность в кальции. Статус пожилых людей по витамину D обычно ухудшается – уровень 25-гидроксивитамина D (25 [OH]D) становится ниже, чем у них же в молодом возрасте из-за низкого потребления витамина D и уменьшения воздействия солнечных лучей. В настоящее время в США рекомендуют 200 международных единиц в день взрослым, но в нескольких исследованиях утверждается, что дневная норма должна быть 400–800 МЕ/день, если солнцамало. Низкий уровень 25 [OH]D обычно отмечается у пожилых, особенно находящихся в медицинских или социальных учреждениях, что содействует развитию вторичного гиперпаратиреоза, который может играть определённую роль в уменьшении костной массы у пожилых людей.

Упражнения

Неподвижность вызывает уменьшение костной массы; это бывает, например, при длительном постельном режиме, космических полётах, параличе при повреждении спинного мозга, гипсовых повязках на конечностях. Однако всё ещё не ясно, благоприятно ли влияние упражнений на костную массу и крепость костей

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

у здоровых людей и больных остеопорозом. Несколько контролируемых исследований были посвящены изучению влияния различных программ упражнений на МПКТ, включая ходьбу, тренировку с нагрузками, аэробику, а также упражнения различной интенсивности. Большинство из них привело к небольшому (1–2%) увеличению МПКТ по сравнению с базовой величиной или с данными контрольной группы в некоторых частях скелета; увеличение не было устойчивым и прекращалось с прекращением упражнений. Упражнения с нагрузкой более эффективны для сохранения или увеличения костной массы, чем другие типы упражнений. Доминирующая рука у теннисистов или конечности у гимнастов обычно имеют бо́льшую костную массу, чем в других местах скелета. Поскольку упражнения полезны во всех отношениях, представляется разумным рекомендовать регулярные и умеренные упражнения женщинам после наступления менопаузы, но это не может заменить фармакологической профилактики. После перелома позвонка пожилым людям рекомендуется программа упражнений под наблюдением специалиста для поддержания крепости грудного и поясничного отделов позвоночника.

По возможности следует уменьшить употребление лекарств, которые могут повысить риск падений; к таким лекарствам относятся бензодиазепины, снотворные, антидепрессанты и препараты, которые могут увеличить гипотонию. Больным нужно посоветовать избегать скользких полов, иметь достаточно света и поручни в ванной комнате и на лестнице в их домах.

Фармакологические вмешательства

Оценка эффективности лекарств

Цель терапии заключается в предупреждении переломов, связанных с хрупкостью костей, и препараты для лечения остеопороза должны демонстрировать свою способность существенно снизить частоту переломов в адекватно усиленных, перспективных, рандомизированных и контролируемых плацебо исследованиях. Диагноз невертебральных переломов поставить легко, тогда как диагноз переломов позвонков требует адекватной морфометрической оценки рентгенограмм позвоночника для исключения деформаций позвонка, не связанных с остеопорозом. Обычно отслеживаются изменения в МПКТ, которые рассматриваются как суррогатный маркер эффективности лечения. Фактически, большинство препаратов, замедляющих циклы остеогенеза, вызывают небольшое увеличение МПКТ (от 2 до 10% в зависимости от измеряемой части скелета), что не объясняет заметного снижения частоты переломов (от 30 до 50% для переломов позвонков). Кроме того, некоторые препараты, например, фтористые соединения могут вызвать заметное увеличение МПКТ без снижения частоты переломов. Маркеры циклов остеогенеза костей являются другим суррогатным показателем эффективности антирезорбтивных препаратов. Снижение их уровня в ответ на терапию ассоциируется с уменьшением частоты переломов. Ускоренный цикл остеогенеза ассоциируется с повышением риска переломов, что происходит независимо от уровня МПКТ, и антирезорбтивная терапия, например, ралоксифеном и бисфосфанатами вызывает дозозависимое снижение уровня костных маркеров, которое сохраняется на протяжение всего лечения.

Кальций

Кальций частично снижает скорость уменьшения костной массы, особенно у женщин в постменопаузе. Его обычно назначают как дополнение к другим препаратам, например бисфосфонатам, и в большинстве клинических испытаний обе группы больных – основная и получающая плацебо – принимали кальций.

Кальций частично влияет на предупреждение уменьшения костной массы, особенно у пожилых женщин и у людей, мало потребляющих кальций. Добавление кальция порядка 500–1500 мг/день безопасно. Часто сообщается о небольших желудочно-кишечных проявлениях, например, запоре. Риск развития почечно-каменной болезни из-за гиперкальцемии представляется минимально увеличенным, если он вообще существует. Биологическая доступность выше при приеме кальция во время еды, она разная у разных солей кальция, но этот фактор, вероятно, не имеет большого клинического значения.

Витамин D

Больные, находящиеся в медицинских и социальных учреждениях, должны использовать витамин D постоянно, потому что у них низкое потребление этого витамина, они мало бывают на солнце и синтез витамина D кожей нарушен. Если комплаентность больного низкая, можно проводить дважды в год пероральное или внутримышечное введение 150 000 – 300 000 единиц. Витамин D безопасен, и мониторинг не требуется. Польза от добавок кальция и витамина D здоровым пожилым людям с адекватным потреблением и нормальной МПКТ не установлена.

Эстроген: парадигма сдвига

Несколько контролируемых исследований показали, что эстрогены останавливают уменьшение костной массы у женщин в начале и значительно позже наступления менопаузы, тормозя резорбцию костей, что приводит к небольшому возрастанию МПКТ (5–10% в течение 1–3 лет). Эстроген уменьшает цикл остеогенеза и увеличивает плотность костной ткани у женщин всех возрастов после наступления менопаузы, а также улучшает гомеостаз кальция. Добавки кальция увеличивают действие эстрогенов на МПКТ. После прекращения ЗГТ уменьшение костной массы возобновляется в той же степени, что и после менопаузы.

Однако долгосрочный риск ЗГТ перевешивает его преимуществвследствие повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (нефатальный инфаркт миокарда или смерть от ССЗ), инсульта, рака молочной железы и деменции.Эстроген-заместительную терапию не рекомендуют как терапию первой линии для профилактики и лечения остеопороза.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты – это стабильные аналоги пирофосфата, имеющие связь Р–С–Р. Бисфосфонаты различаются между собой радикалами на атоме углерода. Бисфосфонаты имеют сильное сродство к апатитам костей как invivo, так и invitro, что является основанием для их клинического применения. Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами резорбции костей, они уменьшают прирост и активность остеокластов и повышают их апоптоз. Механизм их действия на остеокласты включает ингибирование протонной вакуолярной аденозинтрифосфатазы (АТФазы) некоторых фосфатов, а также изменения в клеточном скелете и гофрированном крае. Аминобисфосфонаты также ингибируют несколько этапов на пути мевалона, модифицируя таким образом изопренилирование белков, связывающих гуанозинтрифосфат.

Биодоступность препаратов при пероральном применении невелика – от 1 до 3%; её уменьшают пища, кальций, железо, кофе, чай и апельсиновый сок. Бисфосфонаты быстро выводятся из плазмы, около 50% откладывается в костях, а остальное выделяется с мочой. Период их полувыведения из костей очень про-

должителен. Аминобисфосфонаты могут вызвать 24- или 48-часовое повышение температуры тела при внутривенном введении и редко – эзофагит при пероральном приеме.

Этидронат, вводимый в перемежающемся режиме, приводит к увеличению МПКТ позвоночника на 3, 5% через 2 года, причём частота переломов позвонков уменьшается, но это снижение становится не значимым через 3 года лечения. Этидронат неэффективен для предупреждения уменьшения костной массы бедра и для уменьшения невертебральных переломов. Большие дозы препарата могут затормозить минерализацию.

Алендронат в дозе 5 мг/день эффективно предотвращает уменьшение костной массы у женщин в постменопаузе почти в такой же степени, как ЗГТ. Алендронат также снижает риск переломов у женщин в постменопаузе, входящих в группу наибольшего риска (возраст старше 75 лет или очень низкая МПКТ). У женщин, не имевших ранее переломов позвонков, но с Т-критерием ниже 2,5 алендронат способен уменьшить вероятность клинических переломов всех типов. Большинство стран одобрили алендронат для лечения остеопороза в дозе 10 мг/день, а в США для профилактики остеопороза рекомендуется доза 5 мг/день. Алендронат безопасен, но может вызвать небольшие нарушения в верхних отделах ЖКТ и изжогу; в редких случаях эти побочные эффекты связаны с эзофагитом, вызываемым иногда неправильным приемом этого препарата. Другой азот содержащий пероральный бисфосфонат ризедронат способен уменьшить наполовину частоту переломов позвонков у женщин в постменопаузе. Комплаентность больных лучше при режиме приема препаратов 1 раз в неделю 70 мг алендроната и 35 мг ризедроната.

Ибандронат (ibandronate) в дозе 2,5 мг ежедневно или 20 мг через день в течение первых 24 дней, затем 9 недель перерыв, снижает частоту переломов позвонков почти на 50%.

Внутривенное введение золедроната (zoledronate) (например, 4 мг раз в год или 1 мг каждые 3 месяца) уменьшает цикл остеогенеза и увеличивает МПКТ в той же степени, что и алендронат.

Бисфосфонаты можно также использовать при вторичном остеопорозе, например, индуцированном кортикостероидами. Этидронат предотвращает уменьшение костной массы у мужчин и женщин, получающих кортикостероиды, но не полностью в шейке бедра. В дозе 5–10 мг/день алендронат является эффективной терапией для профилактики и лечения индуцированного глюкокортикоидами остеопороза, предотвращая уменьшение костной массы во всех частях скелета мужчин и женщин и уменьшает частоту новых переломов позвонков у женщин в постменопаузе. Ризедронат (5 мг в день) также повышает МПКТ у больных, получающих длительное лечение кортикостероидами, и может положительно повлиять на частоту переломов.

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

Эти соединения, называемые также аналогами эстрогена, действуют как агонисты или антагонисты эстрогена в зависимости от ткани-мишени. Тамоксифен (tamoxifen), который давно используют в качестве вспомогательной терапии рака молочной железы, является антагонистом эстрогена в ткани молочной железы, но частичным агонистом для костей, эндометрия и метаболизма холестерина. Тамоксифен не полностью предупреждает уменьшение костной массы у женщин в

постменопаузе и увеличивает риск рака эндометрия, что исключает его использование здоровыми женщинами в постменопаузе. Ралоксифен (raloxifen) – это бензотиофен, который конкурентно ингибирует действие эстрогена в молочной железе и эндометрии, но также действует как агонист эстрогена на кости и метаболизм жиров.

Паратгормон

Паратгормон стимулирует формирование кости при введении в перемежающемся режиме. Его можно вводить как интактный гормон (1–84) или как 1–34 фрагмент (терипаратид). Терипаратид увеличивает скорость образования остеобластов и препятствует их апоптозу, увеличивая таким образом их количество и скорость формирования кости. При введении 1 раз в день подкожно препарат повышает МПКТ и улучшает архитектуру трабекулярного отдела кости, кортикальную геометрию и крепость.Паратгормон назначают, главным образом, больным с тяжёлым остеопорозом. Обычно эти больные получали ранее другую терапию, например ралоксифен или бисфосфонаты, в то время как паратгормон рассматривался в качестве альтернативы.

Не следует назначать паратгормон и алендронат одновременно, поскольку алендронат уменьшает анаболический эффект паратгормона. Напротив, можно рассмотреть возможность последовательной терапии больных, получавших раньше ралоксифен, так как анаболический эффект паратгормона, видимо, не изменяется, тогда как у больных, получавших алендронат, анаболический эффект паратгормона проявляется, хотя и несколько запоздало.

Стронция ранелат

Стронция ранелат– это соединение, содержащее два атома нерадиоактивного стронция, который улучшает костную массу благодаря ингибированию резорбции костей, сохраняя формирование кости.

Кальцитонин

Кальцитонин, пептид, образованный С клетками щитовидной железы, снижает резорбцию костей, ингибируя активность остеокластов. Традиционно его вводят подкожно или внутримышечно, переносится он плохо (тошнота, приливы крови к лицу, диарея). Разработка оранжево-розового интраназального кальцитонина сделало эту терапию более приемлемой с меньшим количеством побочных действий. Минимальная интраназальная доза, влияющая на МПКТ, – 200 МЕ/день. Кальцитонин менее эффективен в предотвращении уменьшения кортикальной костной массы, чем губчатой костной массы у женщин в постменопаузе. Роль назального кальцитонина в ведении женщин с остеопорозом в постменопаузе пока чётко не документирована.

Другие препараты

Аналоги витамина D

Эффект аналогов витамина D на МПКТ представляется незначительным и ограниченным только позвоночником. В некоторых странах использовали альфакальцидол (alfacalcidol) и кальцитриол (calcitriol) для лечения остеопороза. Данные о снижении риска переломов скудные и противоречивые. Не было проведено исследований, сравнивающих эффект производных витамина D по сравнению с комбинацией кальция с витамином D. Производные витамина D подвергают больных риску гиперкальциемии и гиперкальциурии. Следует избегать добавок кальция и проводить мониторинг уровней кальция в крови и моче.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Соли фтора

Фтор стимулирует образование и активность остеобластов, повышая таким образом формирование костей. В нескольких исследованиях фтористый натрий вызвал большое увеличение МПКТ позвоночника, которое было односторонним, с небольшим влиянием на МПКТ шейки бедра. Влияние фтора на переломы противоречиво. Современные доказательства не позволяют поддержать идею использования фтора в лечении остеопороза в постменопаузе.

Другие виды лечения

Иприфлавон (ipriflavone) – это синтетическое соединение семейства изофлавонов. В большом рандомизированном плацебо-контролируемом клиническом испытании не удалось продемонстрировать предотвращение уменьшения костной массы. Кроме того, у значительной части женщин, принимавших иприфлавон, наблюдалась лимфопения.

Тиболон (tibolone) –синтетический аналог анаболических стероидов с эстрогеноподобными, андрогеноподобными и прогестиноподобными свойствами. Он предотвращает уменьшение костной массы в менопаузе и оказывает положительные эффект на приливы к лицу, но данных о переломах нет.

Гормон роста использовался из-за его предполагаемого анаболического действия на кости и мышцы. Однако гормон роста вызвал противоречивые результаты в отношении уменьшения костной массы у женщин с остеопорозом в постменопаузе.

Тиазидные диуретики уменьшают тубулярную резорбцию кальция и замедляют уменьшение кортикальной массы костей у здоровых женщин в постменопаузе.

КАКОЕ ЛЕЧЕНИЕ И КАКИМ ЖЕНЩИНАМ?

Следующие рекомендации касаются только женщин в постменопаузе. Не получено доказательств эффективности лечения, уменьшающего риск переломов у мужчин, хотя бисфосфонаты, несомненно, увеличивают МПКТ, уменьшают уровни биохимических маркеров и, вероятно, уменьшают риск переломов. Процесс принятия решения должен быть основан на анализе риска переломов для индивидуального больного, эффективности и переносимости выписываемых лекарств. Это решение должно учитывать возраст, наличие клинических факторов риска, степень уменьшения костной массы на основании уровня МПКТ и наличие или отсутствие предшествующих переломов, связанных с хрупкостью костей.

Больные с предшествующими переломами, связанными с хрупкостью костей

Наличие предшествующих переломов, связанных с хрупкостью костей, требует начинать диагностику с проведения дифференциальной диагностики и измерения МПКТ. Лечением «первой линии», основанным на современных доказательствах эффективности предотвращения переломов, могут быть бисфосфонаты второго поколения (алендронат, ризедронат, ибандронат) или ралоксифен. Другим вариантом может быть кальцитонин, хотя доказательства его эффективности ограничены. Больным с тяжёлым остеопорозом (малая костная масса и несколько преобладающих переломов) может быть показан терипаратид. Следует применять и общие меры, включая предупреждение падений и адекватное питание. Потенциальные преимущества терапии остеопороза могут быть ограничены,

если ожидаемая продолжительность жизни короткая, и для очень пожилых женщин может быть принято решение не лечить их. Какой бы вариант лечения ни был выбран, рекомендуются адекватные добавки кальция и витамина D.

Больные без переломов

У женщин с Т-критерием ниже –2,5 в позвоночнике и бедренной кости есть остеопороз, и их следует лечить как описано ранее, если только ожидаемая продолжительность жизни не очень коротка и, следовательно, риск переломов в эти годы низкий. Например, женщин старше 80 лет без дополнительных факторов риска переломов можно лечить только кальцием и витамином D.

Женщины с Т-критерием выше –1 имеют нормальную МПКТ и их лечить не следует.

Ведение женщин с малой костной массой, т.е. с Т-критерием от –1 до –2,5 более сложное. Решение, лечить или нет, основывается на индивидуальном риске переломов, который зависит от величины дефицита МПКТ (риск переломов при Т-критерии –2 в два раза больше, чем при –1) и таких дополнительных факторов риска, как возраст, наличие переломов бедра у матери, малый вес и повышенная резорбция костей, определённая по биохимическим маркерам. Хотя лечение пожилых женщин с малой костной массой может быть экономически более эффективным, чем лечение молодых, рекомендуется лечить женщин в возрасте после 55 и 65 лет, с более высоким риском переломов в течение жизни. Можно предложить ралоксифен или бисфосфонаты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббосходжаева Л.С. Эпидемилогия остеопороза. Журнал теоретической и практической медицины.- Ташкент, 2012.- №7.-С.205–208.
2. Аббосхужаева Л.С., Алиханова Н.М. Динамика некоторых маркеров костного ремоделирования у женщин с постменопаузальным остеопорозом (на примере Strontiumranelate). Журнал теоретической и практической медицины, Ташкент, 2013.-спецвыпуск Эндокринология. – С.127–132.
3. Аббосхужаева Л.С., Исмаилов С.И. Современная терапия остеопороза. Журнал теоретической и практической медицины.- Ташкент, 2011.-№7.-С.31–36.
4. Алиханова Н.М., Аббосхужаева Л.С., Исмаилов С.И. Распространенность постменопаузального остеопороза среди городских и сельских женщин Наманганской области Республики Узбекистан. Журнал Боль. Суставы. Позвоночник, Харьков (Украина), 2012.- №3(07).- С.42–48.
5. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Шакирова М. Остеоденситометрические и биохимические маркеры обмена костной ткани при эндогенном гиперкортицизме. Форум остеопороза. Санкт-Петербург 23–25 сентября 2012. С.122–124.
6. Исмаилов С.И., Халимова З.Ю., Шакирова М. Частота и степень выраженности костного метаболизма при синдроме Кушинга. V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям. М., 18–20 ноября 2013. С.107–108.
7. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Профилактика постменопаузального остеопороза: результаты трёхгодичного наблюдения//Научно-практическая ревматология. – 2006. -№5. – С.25–32.
8. Шакирова М. Частота развития остеопороза при эндогенном гиперкортицизме Журнал теоретической и практической медицины, Ташкент, 2013.-спецвыпуск Эндокринология. – С.132–135.
9. Abboskhodjaeva L.S., Ismailov S.I., Alikhanova N.M. Efficacy of bivalos in therapy of postmenopausal osteoporosis. European Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis, 17–20 April 2013, Rome (Italy). Osteoporosis International.–2013.- T.24(Suppl.1).- C.S131.

10. Abboskhujaeva L.S., Alikhanova N.M. Bone mineral density disorders in postmenopausal osteoporosis//World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and musculoskeletal disease, March 2015, Milan (Italy). Osteoporosis International. – 2015. – C. 26–29
11. Abboskhujaeva L.S., Ismailov S.I., Alikhanova N.M. Efficacy of Strontium Ranelate in Combination with a D-Hormone Analog for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis// Drugs R&D. –2014. – T.14(4). – C.315–324.
12. Aggarwal N. et al. Prevalence and related risk factors of osteoporosis in peri-and postmenopausal Indian women //Journal of mid-life health. – 2011. – T. 2. – №. 2. – C. 81.
13. Bachrach L. K., Ward L. M. Clinical review: bisphosphonate use in childhood osteoporosis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – T. 94. – №. 2. – C. 400–409.
14. Barrett-Connor E. Osteoporosis and fracture risk in women of different ethnic groups//J Bone Miner Res.- 2005.- T.20(2).- C.185–194.
15. Bauer D., EttingerB., NevittM. et al. Risk for fracture in women with low serun levels of thyroid-stimulating hormone//Ann. Intern. Med. – 2001. – T.134. – C.561–568.
16. Bianchi M. L. Osteoporosis in children and adolescents //Bone. – 2007. – T. 41. – №. 4. – C. 486–495.
17. Binkley N., Krueger D., Cowgill C. et al. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization // J Clin Endocrinol Metab. – 2004. –№ 89. – C. 3152–3157.
18. Black D. M. et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women //Osteoporosis International. – 2001. – T. 12. – №. 7. – C. 519–528.
19. Black D. M. et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis //New England Journal of Medicine. – 2003. – T. 349. – №. 13. – C. 1207–1215.
20. Boonen S. et al. Once-Weekly Risedronate in Men With Osteoporosis: Results of a 2-Year, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multicenter Study //Journal of bone and mineral research. – 2009. – T. 24. – №. 4. – C. 719–725.
21. Cauley J. Prevalent vertebral fractures in black women and white women//J Bone Miner Res.- 2008.- T.23(9).- C.1458–1467.
22. Clarke B. L., Khosla S. Physiology of bone loss //Radiologic clinics of North America. – 2010. – T. 48. – №. 3. – C. 483–495.
23. Conley E. et al. Bisphosphonates and bone fractures in long-term kidney transplant recipients //Transplantation. – 2008. – T. 86. – №. 2. – C. 231.
24. Cosman F. et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis //Osteoporosis international. – 2014. – T. 25. – №. 10. – C. 2359–2381.
25. Cramer J. A. et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis //Osteoporosis International. – 2007. – T. 18. – №. 8. – C. 1023–1031.
26. Dalle Carbonare L. et al. Safety and tolerability of zoledronic acid and other bisphosphonates in osteoporosis management //Drug Healthc Patient Saf. – 2010. – T. 2. – C. 121–137.
27. Devogelaer J. P. et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // Osteoporosis international. – 2006. – T. 17. – №. 1. – C. 8–19.
28. Ebeling P. R. Osteoporosis in men //New England Journal of Medicine. – 2008. – T. 358. – №. 14. – C. 1474–1482.
29. Felsenberg D. et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass //J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2011. – T. 11. – №. 1. – C. 34–45.
30. Ganda K. et al. Models of care for the secondary prevention of osteoporotic fractures: a systematic review and meta-analysis //Osteoporosis International. – 2013. – T. 24. – №. 2. – C. 393–406.
31. Hiligsmann M. et al. Cost–effectiveness of denosumab in the treatment of postmenopausal osteoporotic women //Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. – 2013. – T. 13. – №. 1. – C. 19–28.

32. Ismailov S.I., Abboskhodjaeva L.S. Strontium ranelate in therapy of postmenopausal osteoporosis//European Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis, 17–20 April 2013, Rome (Italy). Osteoporosis International.–2013.- T.24(Suppl.1).- C.S107-S108.
33. Ismailov SI, Abboskhodjaeva LS., Alikhanova NM. Epidemiology of postmenopausal osteoporosis and related risk factors in female residents of Tashkent and Namangan (Republic of Uzbekistan)//*International Journal of BioMedicine. – 2015. – T.5(2). – C.95–99*
34. Jamal S. A. et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial //Journal of Bone and Mineral Research. – 2007. – T. 22. – №. 4. – C. 503–508.
35. Jarvis C. I., Morin A. K., Lynch A. M. Bisphosphonates for osteoporosis prevention and treatment //Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism. – 2005. – T. 3. – №. 1. – C. 3–18.
36. Kanis J. A. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women //Osteoporosis international. – 2008. – T. 19. – №. 4. – C. 399–428.
37. Kaufman J. M. et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy //Osteoporosis International. – 2005. – T. 16. – №. 5. – C. 510–516.
38. Khan A. A., Syed Z. Bone densitometry in premenopausal women: synthesis and review // Journal of Clinical Densitometry. – 2004. – T. 7. – №. 1. – C. 85–92.
39. MacLean C. et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis //Annals of internal medicine. – 2008. – T. 148. – №. 3. – C. 197–213.
40. Marshall D., Johnell O., Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures //Bmj. – 1996. – T. 312. – №. 7041. – C. 1254–1259.
41. McClung M. R. et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women //New England journal of medicine. – 2001. – T. 344. – №. 5. – C. 333–340.Brown J, Morin S, Leslie W, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays.Can Fam Physician. –2014;60(4):324–333.
42. Miller P. D. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease //Seminars in nephrology. – WB Saunders, 2009. – T. 29. – №. 2. – C. 144–155.
43. Miller P. D. et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials //Journal of Bone and Mineral Research. – 2005. – T. 20. – №. 12. – C. 2105–2115.
44. Mithal A., Kaur P. Osteoporosis in Asia: a call to action //Current osteoporosis reports. – 2012. – T. 10. – №. 4. – C. 245–247.
45. Mottaghi P. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis //Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. – 2010. – T. 15. – №. 3. – C. 175.
46. Muñoz-Torres M., Alonso G., Raya P. M. Calcitonin therapy in osteoporosis //Treatments in endocrinology. – 2004. – T. 3. – №. 2. – C. 117–132.
47. Nelson H. D. et al. Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the US Preventive Services Task Force //Annals of Internal Medicine. – 2002. – T. 137. – №. 6. – C. 529–541.
48. Orwoll E. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – T. 97. – №. 9. – C. 3161–3169.
49. Orwoll E. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men //New England Journal of Medicine. – 2000. – T. 343. – №. 9. – C. 604–610.
50. Orwoll E. S. et al. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density // Bone. – 2010. – T. 46. – №. 4. – C. 970–976.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

51. Qaseem A. et al. Screening for osteoporosis in men: a clinical practice guideline from the American College of Physicians //Annals of internal medicine. – 2008. – Т. 148. – №. 9. – С. 680–684.
52. Raef H. et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective //Annals of Saudi medicine. – 2011. – Т. 31. – №. 2. – С. 111.
53. Raef H. et al. Updated recommendations for the diagnosis and management of osteoporosis: a local perspective //Annals of Saudi medicine. – 2011. – Т. 31. – №. 2. – С. 111.
54. Rahmani P., Morin S. Prevention of osteoporosis-related fractures among postmenopausal women and older men //Canadian Medical Association Journal. – 2009. – Т. 181. – №. 11. – С. 815–820.
55. Rao S. S., Budhwar N., Ashfaque A. Osteoporosis in men //Am Fam Physician. – 2010. – Т. 82. – №. 5. – С. 503–8.
56. Saag K. G. et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis //New England Journal of Medicine. – 2007. – Т. 357. – №. 20. – С. 2028–2039.
57. Sato Y. et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke //Archives of internal medicine. – 2005. – Т. 165. – №. 15. – С. 1743–1748.
58. Shaw N. J., Bishop N. J. Bisphosphonate treatment of bone disease //Archives of disease in childhood. – 2005. – Т. 90. – №. 5. – С. 494–499.
59. Silverman S. L., Calderon A. D. The utility and limitations of FRAX: a US perspective // Current osteoporosis reports. – 2010. – Т. 8. – №. 4. – С. 192–197.
60. Singh H., Goyal M., Singh J. Osteoporosis: current management guidelines //Indian Journal of Clinical Practice. – 2013. – Т. 23. – №. 12. – С. 842–50.
61. Tosteson A. N. A. et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective //Osteoporosis International. – 2008. – Т. 19. – №. 4. – С. 437–447.
62. Van Staa T. P. et al. Epidemiology of fractures in England and Wales //Bone. – 2001. – Т. 29. – №. 6. – С. 517–522.
63. Watts N. B. et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Т. 97. – №. 6. – С. 1802–1822.

ГЛАВА 9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

9.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа расположена на уровне L_I–L_{II} по задней стенке брюшной полости. В железе различают головку, располагающуюся в дуге двенадцатиперстной кишки, тело и хвост, достигающий ворот селезенки и лежащий ретроперитонеально. Длина железы составляет около 15 см, масса – от 45 до 120 г (в среднем – 65–68). Кровоснабжение железы осуществляетсяаа. pancreatoduodenales anterior et posterior (ота.gastroduodenalis), a. pancreatoduodenalis inferior (ота.mesenterica superior) иa. lienalis (rami pancratici). Отток венозной крови происходит по селезеночной и верхней мезентериальной венам. Иннервация железы осуществляется симпатическими (из внепанкреатического узла вблизи аорты и из верхнего мезентериального узла) и парасимпатическими волокнами (n. vagus), контактирующими непосредственно с клеточной мембраной островковых клеток.

Поджелудочная железа развивается на 5-й неделе из эндодермы первичной кишечной трубки. Зрелая поджелудочная железа состоит из 2 типов тканей:

1. экзокринная ткань (98% массы ткани поджелудочной железы), состоящая из ацинарных клеток, продуцирующих ферменты (карбоксипептидаза-А, амилаза, трипсин), которые секретируются через панкреатический проток в двенадцатиперстную кишку;

2. 2% массы поджелудочной железы составляют эндокринные островки Лангерганса (от 240 тыс до 2 млн в одной железе), которые содержат эндокринные клетки (от 50 до нескольки тысяч клеток в каждом островке), продуцирующие гормоны, такие как инсулин (β-клетки, 60–80% эндокринной части поджелудочной железы), глюкагон (α-клетки, 10–25%), соматостатин (δ-клетки, около 5–10%), панкреатический полипептид (PP-клетки, менее 1%), амилин и грелин (ε-клетки). Наибольшее количество островков располагается в хвосте поджелудочной железы.

Физиология секреции инсулина.

Ген препроинсулина находится в β-клетках и транслируется в препроинсулин – пептид массой около 12 кДа. После удаления из него N-концевого сигнального пептида в эндоплазматической сети в течение 5–10 минут образуется проинсулин, состоящий из 86 аминокислот и 2-х цепей инсулина (А и В), соединенных С-пептидом, который способствует образованию дисульфидных мостиков между двумя цепями инсулина. В комплексе Гольджи (30 минут) проинсулин попадает в среду, богатуюионами Zn^{2+} иCa^{2+}, что способствует образованию Zn^{2+}содержащих гексамеров проинсулина. По мере созревания везикул гексамер проинсулина путем воздействия ферментов мембран аппарата Гольджи (конвертазы прогормона ПГ1 и ПГ2 и карбоксипептидаза Н) превращается в гексамер инсулина. Благодаря присутствию ионов Zn^{2+} и стабильности гексамера, эта струк-

тура сохраняется на протяжении всего процесса преобразования (60–120 минут). После образования инсулин запасается в виде кристаллического гексамера в комплексе с ионами Zn^{2+} и Ca^{2+} в плотных везикулах (часы, дни).

Для поддержания гомеостаза глюкозы бета-клетка обладает эффективным глюкозо-чувствительным механизмом. Важнейшее значение имеют транспортер глюкозы в β-клетку ГЛЮТ2 и фермент, отвечающий за фосфорилирование глюкозы – глюкокиназа. Оба присутствуют в самом большом количестве в печени и в β-клетках.

β-клетка является электрически возбудимой, и стимуляция глюкозой приводит к деполяризации плазматической мембраны и образованию потенциалов действия, которые приводят к высвобождению содержимого везикул. Чувствительность потенциала β-клетки к стимуляции глюкозой обеспечивается АТФ-чувствительными K^{+}каналами ($K_{АТФ}$), в большом количестве представленными на плазматической мембране β-клеток. Повышение внутриклеточного уровня АТФ (и снижение АДФ) ведет к закрытию $K_{АТФ}$ каналов и снижению проведения ионов K^{+}, что сдвигает потенциал плазматической мембраны до уровня активности вольтаж-зависимых Ca^{2+}каналов.

Существует 2 функциональных пула гранул инсулина – гранулы немедленного высвобождения и резервный пул, что обеспечивает двухфазную секрецию инсулина (первая фаза – 1–3 минуты, вторая – 25–30 минут). Вероятно, вторая фаза секреции происходит за счет активации механизмов, по крайней мере отчасти независимых от активности $K_{АТФ}$ каналов.

Физиологические стимуляторы секреции инсулина:

Глюкоза, гастрин, секретин, холецистокинин, глюкагон, ЖИП, глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП), глюкагоноподобный пептид–1 (ГПП–1), опиоиды, аминокислоты (аргинин, лизин), парасимпатическая нервная система.

Ингибиторы секреции инсулина:

Простагландин Е2, адреналин, норадреналин, соматостатин, галанин, диазоксид, нейропептид Y, симпатическая нервная система.

Скорость секреции инсулина повышается при концентрации глюкозы в клетке 5, 5–17 ммоль/л, максимальная стимуляция секреции – при 8 ммоль/л.

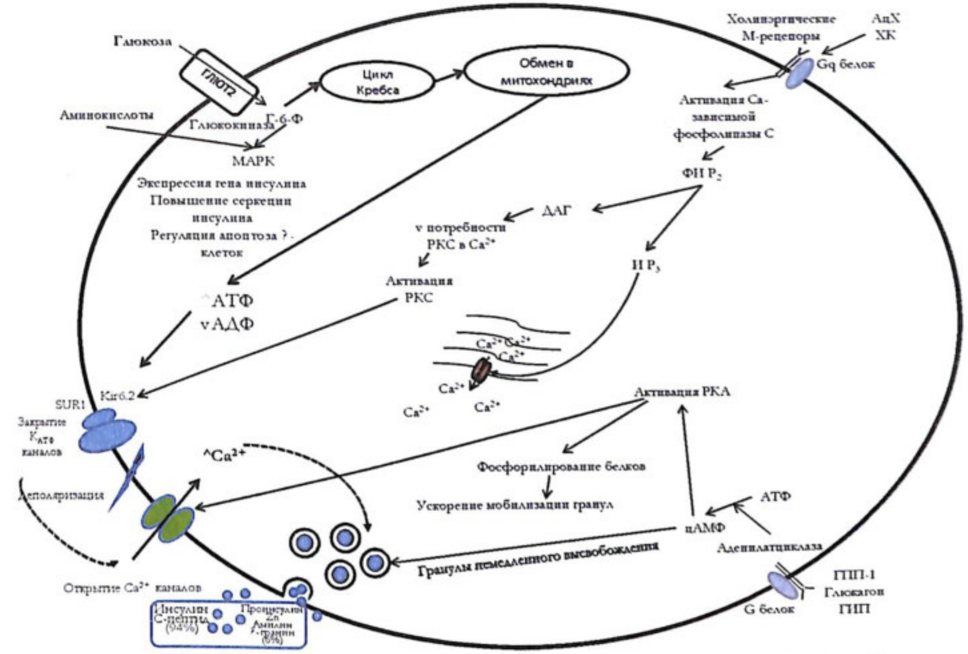


Рисунок 9.1.1. Механизм регуляции секреции инсулина бета-клеткой: Г–6-Ф – Глюкозо-6-фосфат; МАРК – митоген-активированная протеинкиназа; АцХ – ацетилхолин; ХК – холецистокинин; ФИ P_2 – фосфоинозитол дифосфат; ДАГ – диацилглицерин; $ИР_3$ – инозитолтрифосфат; РКС – протеинкиназа С; РКА – протеинкиназа А; ГПП–1 – глюкагоноподобный пептид–1; ГИП – глюкозозависимый инсулинотропный пептид.

Инсулин в крови находится в свободном и связанном с белками плазмы состоянии. Нормальная базальная концентрация инсулина, определяемая радиоиммунологически, составляет 3–25 мкЕД/мл (15–180 пмоль/л). Базальный уровень С-пептида в норме составляет 32,6–1458, 0 пмоль/л. Скорость секреции инсулина натощак составляет 0, 5–1 ЕД/ч, а после приема пищи увеличивается до 2,5–5ЕД/ч. Метаболизм инсулина происходит в печени (40–60%) под влиянием глутатионинсулинтрансгидрогеназы, протеаз и инсулиндеградирующего фермента, до 40% инсулина фильтруется в клубочках почек, реабсорбируется в проксимальных канальцах и разрушается инсулиназой, часть инсулина разрушается протеолитическими ферментами в жировой ткани.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

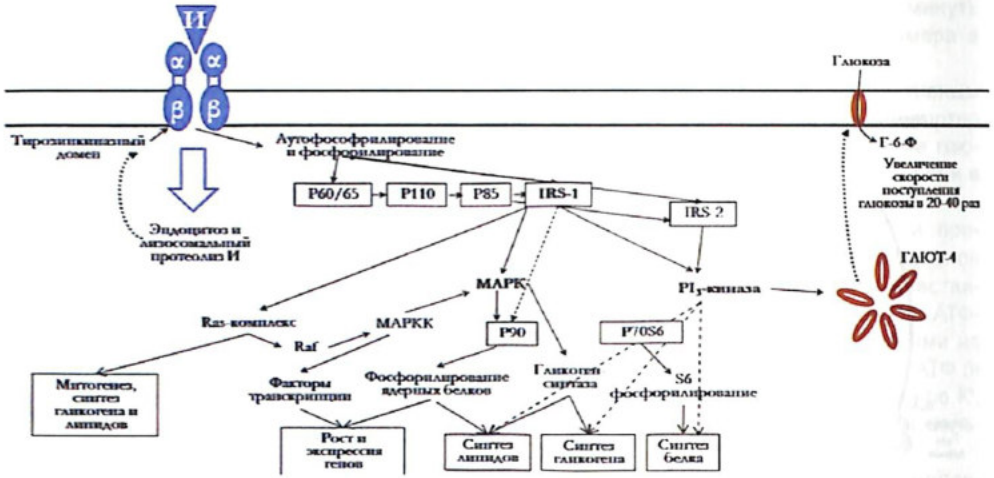


Рис. 9.1.2. Механизм действия инсулина: И – инсулин; P60/65, P110, P85 – регуляторные белки инсулинового рецептора; IRS–1 и 2 – субстрат инсулинового рецептора 1 и 2; MAPK – митогенактивированная протеинкиназа; PI_3-киназа – фосфоинозитол–3-киназа; Г–6–Ф – глюкозо–6-фосфат; ГЛЮТ–4 – транспортер глюкозы 4 типа.

Таблица 9.1.1

Количество инсулиновых рецепторов и их аффинность

Повышение	Уменьшение
Вечером и ночью	Утром
Фолликулярная фаза менструального цикла	Пожилые
Физическая нагрузка	Врожденная липодистрофия
Беременность	Мышечная дистрофия Дюшена
Нервная анорексия	Ожирение
Гипогликемии у новорожденных и детей	Периодический гипокалиемический паралич
Гипокортицизм	Резко выраженная инсулинорезистентность типа А и В
После гипофизэктомии	Ацидоз
	Липоатрофический диабет
	Цирроз печени
	Гиперкортицизм
	Атаксия-телеангиэктазия

Биологическое действие инсулина

Углеводный обмен:

1. Увеличение утилизации глюкозы мышцами и жировой тканью
2. Увеличение синтеза гликогена печенью и мышцами
3. Повышение фосфорилирования глюкозы
4. Усиление гликолиза
5. Уменьшение глюконеогенеза
6. Уменьшение гликогенолиза

Жировой обмен:

7. Повышение липогенеза
8. Повышение активности липопротеиновой липазы
9. Увеличение синтеза жирных кислот
10. Увеличение образования глицеринфосфата
11. Увеличение эстерификации жирных кислот в триглицериды
12. Уменьшение липолиза
13. Уменьшение кетогенеза

Белковый обмен:

1. Увеличение анаболизма белка
2. Увеличение поглощения аминокислот
3. Увеличение синтеза белка
4. Уменьшение катаболизма белка

Обмен нуклеиновых кислот:

5. Увеличение синтеза нуклеиновых кислот
6. Увеличение поглощения нуклеиновых кислот
7. Увеличение синтеза РНК
8. Увеличение синтеза ДНК

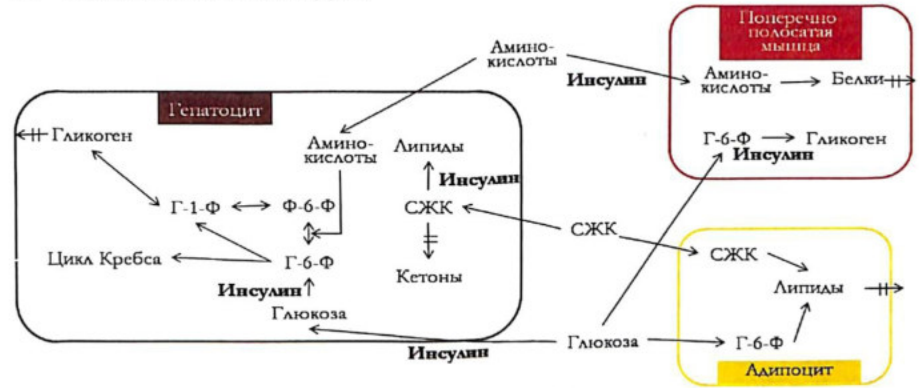


Рисунок 9.1.3. Биологическое действие инсулина

Инсулиннезависимые ткани: мозг, почки, кишечник, плацента.

Глюкагон.

Глюкагон относится в семейству пептидов наряду с секретином, ВИП, ГИП и соматолиберином, вырабатываемым L-клетками кишечника, а также в определенных областях головного мозга. Является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков.

Содержание глюкагона в крови повышается при некомпенсированном сахарном диабете, глюкагономе.

Основной механизм действия – увеличение продукции глюкозы печенью путем стимуляции глюконеогенеза и гликогенолиза по аденилатциклазному механизму, снижение утилизации глюкозы и синтеза гликогена, повышение образования кетоновых тел. В периферических тканях – липолитическое действие посред-

ством гормончувствительной липазы: повышение липолиза, снижение липогенеза и белкового синтеза. Кроме того, глюкагон умеренно снижает уровень холестерина и триглицеридов в крови, стимулирует высвобождение инсулина, вместе с инсулином участвует в процессах регенерации печени. Глюкагон увеличивает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации, способствует экскреции натрия. Обладает спазмолитическими свойствами, оказывает положительное ино- и хронотропное действие. Концентрация глюкагона в периферической крови до 90 пг/мл (в среднем 24±6 пг/мл). Период полураспада 3–16 минут. Инактивируется в печени и почках.

Таблица 9.1.2

Особенности процессинга проглюкагона в зависимости от локализации

Препроглюкагон Проглюкагон	**Поджелудочная железа**	**L-клетки кишечника**	**Гипоталамус**
1. Глюкагон	+++	-	+
2. Аминотерминальный пептид (GRPP)	±	±	±
3. Вставочный пептид 1	±	±	±
4. Вставочный пептид 2	±	+++	+++
5. ГПП–1	±	+++	+++
6. ГПП–2	±	+++	+++
Влияние глюкозы	Угнетение секреции	± или стимуляция	

Таблица 9.1.3

Регуляция секреции глюкагона

Стимуляция	**Угнетение**
Адреналин	Инсулин
Норадреналин	Секретин
Ацетилхолин	ГПП–2
Дофамин	Эстрогены
ВИП	Атропин
Нейротензин	β- и α-блокаторы
Вещество Р	Индометацин
Простагландины	Ибупрофен
β-эндорфины	Прокаин
Гастрин	Диазепам
Холецистокинин	Соматостатин и его аналоги
ГИП	Диазоксид
СТГ	Дифенилгидантоин
Фуросемид	Серотонин
L-дофа	Фруктоза
Клофелин	Ксилит
Оксиметазолин	Гипергликемия
Стресс	Повышение уровня СЖК
Голодание	Повышение уровня кетоновых тел в крови
Большие физическиенагрузки	
Гипогликемия	
Снижение уровня СЖК	
Повышение концентрации аминокислот в крови	
Стимуляция симпатической и парасимпатической нервной системы	
Период адаптации новорожденного	

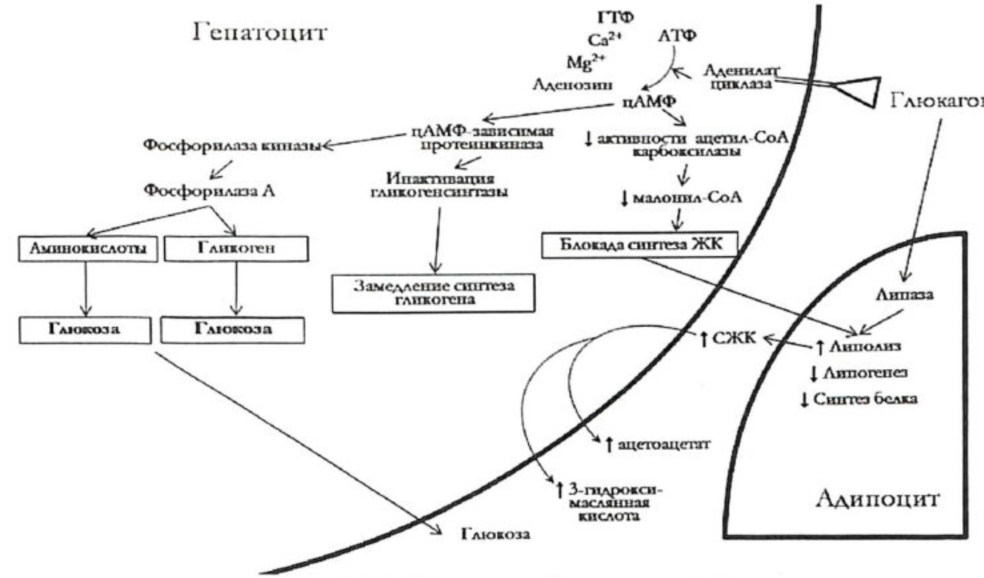


Рис. 9.1.4. Механизм действия глюкагона

Инкретины: глюкагоноподобный пептид–1 (ГПП–1).

Анаболический гормон, стимулирует секрецию инсулина, способствуя поглощению глюкозы после еды.

Сильный стимулятор секреции инсулина (в 100 раз сильнее глюкагона invitro) и соматостатина, одновременно ингибируя секрецию глюкагона. Это действие ГПП–1 оказывает непосредственно или опосредованно через паракринное супрессивное влияние инсулина. Секреция начинается через 5–30 минут после приема пищи. Стимулирует секрецию инсулина при гликемии 4, 3 ммоль/л и выше, не оказывая никакого влияния на секрецию инсулина при более низкой концентрации глюкозы в крови. Снижает скорость секреции соляной кислоты в желудке, замедляя переход пищи из желудка в кишечник, снижает аппетит по центральному механизму. Стимулирует транскрипцию гена гексокиназы, фосфорилирует ГЛЮТ–2.

Период полураспада от 1 до 10 минут. Катализируется ферментом дипептидилпептидазой 4-го типа, локализованной в капиллярах слизистой оболочки кишечника, окружающих ГПП–1-секретирующие L-клетки.

Рецепторы к ГПП–1, вследствие стимуляции которых усиливаются гликогенез и липогенез, выявлены на клетках островков поджелудочной железы, адипоцитах, скелетных миоцитах, в легких, желудке, на мембранах гепатоцитов, в гипоталамусе, задней доле гипофиза и продолговатом мозге.

Глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП) синтезируется в К-клетках двенадцатиперстной кишки. Он угнетает перистальтику и секреторную активность желудка. Стимулирует секрецию инсулина глюкозозависимым способом, угнетает липолитический эффект глюкагона, уменьшает выход глюкозы из

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

печени. Длинноцепочечные триглицериды стимулируют секрецию ГИП. Гиперинсулинемия, наблюдаемая при ожирении, является следствием повышенной секреции ГИП. Количество высвобождающегося ГИП при этом пропорционально зависит от скорости прохождения пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку.

Соматостатин.

Тетрадекапептид. Обнаружен в переднем гипоталамусе, в нервных окончаниях, синаптических пузырьках, поджелудочной железе (δ-клетках), желудочно-кишечном тракте, щитовидной железе, сетчатке.

Подавляет секрецию СТГ, АКТГ, ТТГ, гастрина, глюкагона, инсулина (обе фазы секреции), ренина, секретина, вазоактивного желудочного пептида, желудочного сока, панкреатических ферментов и электролитов. Понижает абсорбцию ксилозы, сократимость желчного пузыря (торможение действия холецистокинина), кровоток на всем протяжении желудочно-кишечного тракта (на 30–40%), перистальтику кишечника (угнетение высвобождения мотилина), уменьшает высвобождение ацетилхолина из нервных окончаний и электровозбудимость нервов. Период полураспада 1–2 мин. Содержание в крови 10–25 пг/л, повышается у больных с СД 1 типа, акромегалией и при δ-клеточной опухоли поджелудочной железы (соматостатиноме). Метаболизируется в печени.

Механизм угнетения секреции инсулина: реполяризация мембраны β-клетки путем снижения внутриклеточного кальция, снижение чувствительности секреторного механизма к ионам кальция и прямое воздействие на процессы экзоцитоза. Действие паракринное, изокринное, нейрокринное.

Рецепторы соматостатина присутствуют в СТГ- и ТТГ-секретирующих опухолях, опухолях островков поджелудочной железы, карциноидных опухолях, параганглиомах, феохромоцитомах, медуллярном раке щитовидной железы, мелкоклеточном раке легких, менингиомах, раке почек, молочной железы, злокачественных лимфомах, что позволяет применять для диагностики данных опухолей октреотид, меченный радиоактивным индием.

Таблица 9.1.4

Регуляция секреции соматостатина

Стимуляция	Угнетение
Лейцин Аргинин Глюкоза Холецистокинин Гастрин ГИП	Норадреналин Диазоксид

Панкреатический полипептид.

Наибольшее количество РР-клеток находится в головке поджелудочной железы. Помимо островков секретируется также в ацинарной ткани и протоках (2%). Пик секреции – после приема смешанной пищи (начало – через 3 минуты, пик сохраняется в течение 6 ч). Угнетает внешнесекреторную деятельность поджелудочной железы и способствует релаксации желчного пузыря. Метаболизируется в печени и почках. Период полураспада 4, 5 – 6, 9 мин.

При СД 1 и 2 типа секреция повышена (и не изменяется после терапии инсулином или пероральными сахароснижающими препаратами); при гормонально-

активных опухолях поджелудочной железы (инсулинома, гастринома, глюкагонома, АПУДомы, ВИПомы) и при карциноидном синдроме.

Амилин (островковый амилоидный полипептид).

Локализуется в секреторных гранулах β-клеток, в желудке, чувствительных нейронах дорсальных рогов спинного мозга, хвостовом ядре тройничного нерва. Угнетает секрецию инсулина и глюкагона, стимулирует высвобождение соматостатина, а также образование фибрилл амилоида в β-клетках (как следствие, апоптоз или, возможно, некроз β-клеток). Антагонист инсулина. Гипергликемический эффект более выражен у амилина, чем у глюкагона, и сопровождается повышением уровня лактата в крови, увеличением образования глюкозы печенью, наряду с этим снижается содержание кальция в сыворотке крови и отмечается преходящая артериальная гипотензия. В скелетных мышцах снижает скорость поглощения глюкозы (на пострецепторном уровне) и накопления гликогена, увеличивает образование лактата, который используется как энергетический материал для глюконеогенеза в печени, приводя к повышению гликогенолиза и ускорению образования глюкозы печенью (цикл Кори). Угнетает секрецию соляной кислоты и опорожнение желудка. Анорексик, возможно, центрального действия. Стимулирует ангиотензин-альдостероновую систему. Вазодилататор. Ингибитор остеокластов (и как следствие, снижает концентрацию кальция в сыворотке крови). Экскретируется почками.

Панкреостатин – полипептид. Угнетает обе фазы секреции инсулина и внешнесекреторную активность поджелудочной железы в ответ на прием пищи. Локализуется во всех эндокринных клетках островка поджелудочной железы.

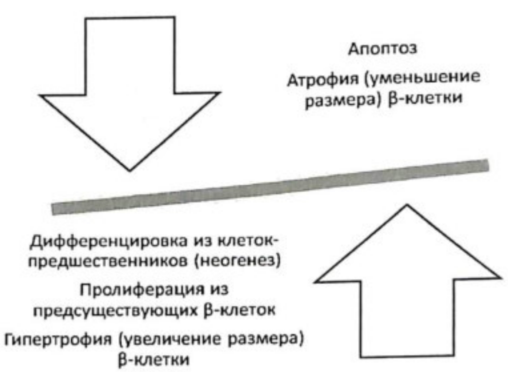
Галанин – локализуется в волокнах симпатической нервной системы экзо- и эндокринной частей железы. Угнетает функцию β и δ клеток.

Холецистокинин локализуется в волокнах парасимпатической нервной системы, которые иннервируют островки поджелудочной железы и эндокринные клетки тонкого кишечника. Стимулирует секрецию и высвобождение инсулина из β-клеток.

Нейропептид Yлокализуется в нервных волокнах поджелудочной железы. Угнетает базальную и стимулированную глюкозой секрецию инсулина. Один из самых сильных стимуляторов приема пищи (через гипоталамус).

Регуляция массы β-клеток.

Возможно, пролиферация из клеток панкреатических протоков и ацинарных клеток (трансдифференцировка) или интра-островковых предшественников, стволовых клеток костного мозга.Продолжительность жизни β-клетки примерно 58 дней.



Углеводный обмен

Основное место в гормональной регуляции гомеостаза глюкозы в организме отводится инсулину, под влиянием которого

активируются глюкокиназа в печени и гексокиназа в мышечной, жировой и других тканях, катализирующие образование Г–6-Ф. При увеличении его количества повышается активность процессов, для которых он является исходным продуктом (пентозный цикл и анаэробный гликолиз). Инсулин увеличивает долю участия глюкозы в процессах образования энергии при неизмененном общем уровне энергопродукции. Увеличивает синтез гликогена. Наряду с этим ингибирует глюкозо–6-фосфатазу в печени и тормозит таким образом выход свободной глюкозы в кровь.

Катехоламины стимулируют гликогенолиз в печени и мышцах. При этом увеличивается поглощение кислорода, затраты энергии в связи с усилением сердечной деятельности, повышением мышечного тонуса и окислением молочной кислоты в печени.

Глюкагон активирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени, индуцирет секрецию адреналина, тормозит поглощение глюкозы мышцами.

СТГ увеличивает выход глюкозы в печеночные вены, усиливает глюконеогенез, уменьшает поглощение глюкозы на периферии, усиливает липолиз, в результате чего в крови повышается концентрация свободных жирных кислот, которые подавляют действие инсулина на мембранный транспорт глюкозы.

Глюкокортикоиды стимулируют катаболизм белков и глюконеогенез, повышают содержание гликогена в печени и в меньшей степени в мышцах, уменьшают мембранный транспорт глюкозы и ее утилизацию на периферии. Гипергликемическое действие АКТГ опосредуется в основном через глюкокортикоиды.

Глюкоза в организме находится в виде запасов гликогена в печени (80г) и мышцах (400г) и в свободном состоянии в крови (20г), содержание внутриклеточной глюкозы составляет около 14г. Печень генерирует до 220 г/сут глюкозы из гликогена, 60–80% которой расходуется на обеспечение головного мозга (115–180г/сут). Потребление глюкозы центральной нервной системой снижается только при значениях глюкозы в крови ниже 1,65 ммоль/л. Форменные элементы крови утилизируют 20% глюкозы, остальное утилизируется мозговым слоем надпочечников. Глюкокиназа печени стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез в соотношении 70/30. Также эти процессы стимулируются под влиянием катехоламинов, глюкагона и СТГ.

Основная масса глюкозы, а также фруктоза и гликоген утилизируются в цикле Эмбдена-Меергофа, в результате которого образуются пируват, затем – лактат и ацетил-СоА, который, в свою очередь может расщепляться в цикле Кребса до воды и углекислого газа с образованием 24 молекул АТФ, либо при избытке СЖК, ингибирующих ферменты цикла Кребса, расходоваться на синтез триглицеридов, холестерина, стероидов и образование кетоновых тел.

Около 2% углеводов утилизируются в пентозном цикле (в эритроцитах, половых железах, коре надпочечников и в печени), в результате которого образуются пентозы, расходующиеся на построение нуклеотидов, происходит накопление кофермента дегидрогеназ $НАДФН_2$ (необходимого для синтеза нуклеиновых кислот, холестерина, жирных кислот, активации фолиевой кислоты), обеспечивается синтез биогенных аминов (катехоламины, серотонин) и глюкокортикоидов.

В толстом кишечнике бактерии расщепляют полисахариды до глюкуронатов, которые, попадая по системе портальной вены в печень, вступают в глюкуронатный цикл.

В периферических нервах, хрусталике глаза обмен глюкозы происходит по полиоловому пути, в результате которого из глюкозы образуется сначала сорбитол, а затем фруктоза.

Источники глюкозы в процессах глюконеогенеза: лактат – в печени, мышцах и почках (цикл Кори), аминокислоты – в мышцах и печени (цикл аланина), глицерин, продукты цикла Кребса (лимонная, кетоглутаровая, щавелевоуксусная кислоты).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
3. Э.Питерс-Хармел, Р.Матур. Сахарный диабет диагностика и лечение. Перевод с английского. 2008г., 494стр.
4. Fox S. I. Human Physiology 9th Editon. – 1996.
5. Rorsman P. et al. The cell physiology of biphasic insulin secretion //Physiology. – 2000. – Т. 15. – №. 2. – С. 72–77.
6. Rorsman P., Renström E. Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells // Diabetologia. – 2003. – Т. 46. – №. 8. – С. 1029–1045.
7. Saluja A. K., Steer M. L. Pathophysiology of pancreatitis //Digestion. – 1999. – Т. 60. – №. Suppl. 1. – С. 27–33.
8. Strowski M. Z. et al. Somatostatin Inhibits Insulin and Glucagon Secretion via Two Receptor Subtypes: An in Vitro Study of Pancreatic Islets from Somatostatin Receptor 2 Knockout Mice 1 //Endocrinology. – 2000. – Т. 141. – №. 1. – С. 111–117.

9.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД ассоциируется с повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

9.3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

СД является одной из важнейших медико-социальных проблем современности и входит в перечень важнейших проблем, решаемых национальными органами здравоохранения большинства стран мира. По данным международной федерации диабета, число больных сахарным диабетом в 2012 году в мире достигло 371 миллиона человек, что составляет 8, 3% населения в возрасте от 29–79 лет. Каждые 10 секунд у двух новых людей диагностируется СД и один пациент погибает от его осложнений. Болезнь поражает людей всех национальностей во всех уголках мира. Две трети всех страдающих сахарным диабетом живут в развивающихся странах.

Количество заболевших с каждым годом все больше и в Узбекистане. За последние 10 лет количество официально зарегистрированных больных увеличилось 1,5 раза и составило более 155000 человек. По эпидемиологическим данным 5% населения Узбекистана подвержены СД. На каждого выявленного больного приходится 9–10 не выявленных больных. По данным регистра СД, про-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

веденного в Узбекистане, 11, 1% больных относится к СД типа 1, остальные 88, 9% – к СД типа 2 (2007 г.). СД – ведущая причина слепоты и тяжелых поражений почек. Нейропатия и нарушения периферического кровотока при СД служат самой частой причиной ампутации нижних конечностей, несвязанных с травмами. Риск ампутации голени и стопы у больных СД в 40 раз выше, чем среди населения в целом. Риск сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе инфаркта миокарда и инсульта при СД в 2–4 раза выше, чем в его отсутствии. ВОЗ признала существование в мире неинфекционной эпидемии СД, которая в первой четверти XXI века угрожает перерасти в пандемию СД.

9.4. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

С учетом последних достижений в знаниях о патогенезе, а в ряде случаев – о причинах развития различных видов сахарного диабета, Всемирной организацией здравоохранения принята этиологическая классификация сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ReportofWHOConsultation, 1999г.).

Этиологическая классификация сахарного диабета

I. Сахарный диабет типа 1 (разрушение β-клеток, обычно приводящее к абсолютному дефициту инсулина)

А. Аутоиммунный

Б. Идиопатический

II. Сахарный диабет типа 2 (инсулинорезистентность с относительном дефицитом инсулина)

III. Другие типы сахарного диабета

А. Генетические нарушения функции β-клеток

1. Сахарный диабет с митохондриальным наследованием
2. Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD; Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness – несахарный диабет, сахарный диабет, атрофия зрительных нервов, глухота)
3. Юношескийдиабетвзрослоготипа (MODY; Maturity-Onset Diabetes of the Young)

а. Мутация гена HNF4A на длинном плече 20-й хромосомы (MODY1)

б. Мутация гена гексокиназы на коротком плече 7-й хромосомы (MODY2)

в. Мутация гена HNF1A на длинном плече 12-й хромосомы (MODY3)

Б. Генетические нарушения действия инсулина

1. Синдром инсулинорезистентности и черного акантоза типа А
2. Лепречаунизм
3. Синдром Рабсона-Менденхолла
4. Генерализованная липодистрофия и семейная сегментарная липодистрофия

В. Заболевания экзокринного отдела поджелудочной железы

1. Панкреатит (в том числе хронический склерозирующий панкреатит)
2. Панкреатэктомия
3. Тяжелая травма
4. Новообразования
5. Муковисцидоз
6. Гемохроматоз

Г. Эндокринные болезни

1. Синдром Кушинга
2. Акромегалия
3. Феохромоцитома
4. Глюкагонома
5. Альдостерома
6. Тиреотоксикоз
7. Соматостатинома

Д. Лекарственные средства и токсические вещества

1. Никотиновая кислота
2. Глюкокортикоиды
3. Тиреоидные гормоны
4. Бета-адреномиметики
5. Тиазиды
6. Фенитоин
7. Пентамидин (при в/в введении)
8. Диазоксид
9. Интерферон α

Е. Инфекции

1. Вирус краснухи
2. Цитомегаловирус
3. Вирусы Коксаки
4. Вирус эпидемического паротита
5. Аденовирусы

Ж. Редкие формы сахарного диабета, вызванные иммунологическими нарушениями

1. Аутоантитела к рецепторам инсулина
2. Синдром мышечной скованности

З. Наследственные синдромы, включающие сахарный диабет

1. Синдром Дауна
2. Синдром Клайнфельтера
3. Синдром Тернера
4. Синдром Прадера-Вилли
5. Атрофическая миотония
6. Синдром Лоренса-Муна-Бидля
7. Атаксия Фридрейха
8. Болезнь Гентингтона
9. Порфирии
10. Другие синдромы

IV. ДИАБЕТ БЕРЕМЕННЫХ

Основные различия этиологической классификации сахарного диабета от предыдущей следующие:

Термины инсулинзависимый и инсулиннезависимый сахарный диабет и соответствующие сокращения (ИЗСД и ИНСД) упразднены, поскольку многие врачи, другие медицинские работники и сами больные ошибочно считали всех людей,

получающих инсулин, больными инсулинзависимым сахарным диабетом. Термины сахарный диабет типа 1 и сахарный диабет типа 2 сохранены.

Под названием сахарный диабет типа 1 объединяют все формы болезни, обусловленные аутоиммунной деструкцией β-клеток, либо первичной деструкцией β-клеток неизвестной природы. Сюда не включают формы болезни, обусловленные разрушением β-клеток известной, но не аутоиммунной природы (например, при панкреатите, муковисцидозе и гемохроматозе).

Под названием сахарный диабет типа 2 подразумевают наиболее распространенную форму болезни, обусловленную инсулинорезистентностью в сочетании с недостаточной секрецией инсулина.

Нарушение толерантности к глюкозе теперь рассматривают не как отдельную нозологическую единицу, а только как промежуточную стадию между нормой и сахарным диабетом и как фактор риска последнего.

Термин диабет беременных сохранен, но определение и критерии диагноза этого заболевания в трактовке ВОЗ и Американской экспертной комиссии по сахарному диабету различаются (Американская экспертная комиссия по сахарному диабету рекомендует использовать критерии, предложенные Американским советом по эпидемиологии сахарного диабета в 1979г.).

Сахарный диабет, обусловленный недостаточным питанием, исключен по инициативе ВОЗ.

Новая классификация допускает, что больному любым типом сахарного диабета на определенной стадии может потребоваться инсулинотерапия. Поэтому применение инсулинотерапии как таковое еще не дает основания утверждать, что перед вами больной именно с сахарным диабетом типа 1.

Таблица 9.4.1

Определение степени тяжести сахарного диабета

Степень тяжести	Проявления
Сахарный диабет легкого течения	СД типа 2 без микро и макрососудистых осложнений
Сахарный диабет средней тяжести	– СД типа 1 и 2 на сахароснижающей терапии без осложнений или при наличии начальных стадий осложнений: диабетическая ретинопатия, непролиферативная стадия; – диабетическая нефропатия в стадии микроальбуминурии; – диабетическая полинейропатия
Сахарный диабет тяжелого течения	СД типа 1 и 2 с тяжелыми сосудистыми осложнениями: – диабетическая ретинопатия, препролиферативная или пролифе-ративная стадия; – диабетическая нефропатия, стадия протеинурии или хронической почечной недостаточности; – вегетативная полинейропатия, макроангиопатии; – постинфарктный кардиосклероз; – сердечная недостаточность; – состояние после нарушения мозгового кровообращения; – окклюзивные поражения нижних конечностей.

9.5. ДИАГНОСТИКА ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Диагностика СД основывается на обязательном определении концентрации глюкозы в крови, наличии характерных клинических проявлений, данных анамнеза (например, наследственная отягощенность и др.).

При наличии жалоб для подтверждения диагноза достаточно один раз зарегистрировать повышенный уровень сахара в крови (натощак или при случайном измерении). В отсутствии жалоб диагноз СД ставят, если повышение сахара выявлено дважды, либо при случайном измерении (то есть при определении в любое время дня, вне зависимости от последнего приема пищи), либо в ходе перорального теста толерантности к глюкозе.

При наличии клинических проявлений СД для установления диагноза достаточно при однократном случайном измерении получить повышенный уровень глюкозы, соответствующий вероятному СД.

Концентрация глюкозы в крови, ммоль/л (мг %)			
Цельная кровь		Плазма	
Венозная	Капиллярная	Венозная	Капиллярная
10, 0 (180)	11, 1 (200)	11.1 (200)	12,2(220)
4, 4 (80)	4, 4 (80)	5, 5 (100)	5, 5(100)
СД вероятен	СД возможен	СД маловероятен	

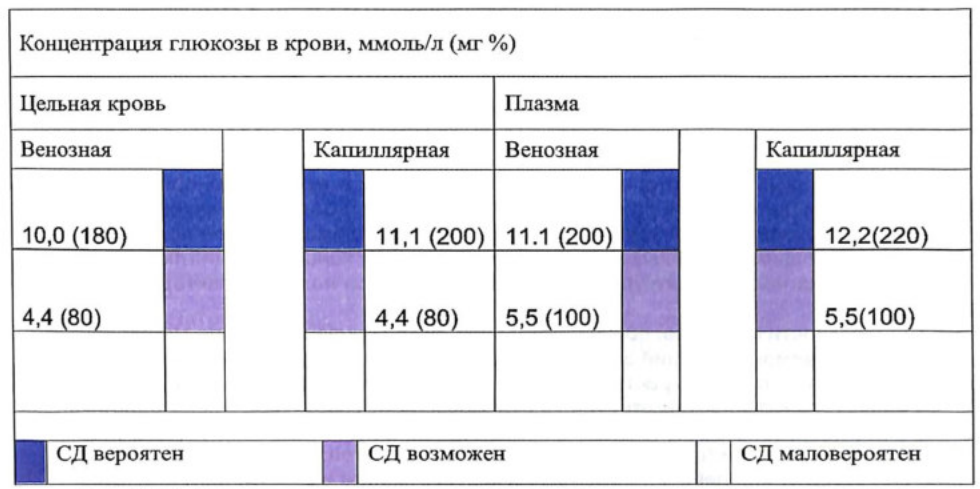


Рис. 9.5.1. Уровень глюкозы в крови при случайном измерении в диагностике сахарного диабета, ммоль/л (мг%) ((Report of WHO Consultation, 1999)

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 9.5.1

Диагностические критерии СД и других нарушений углеводного обмена (EASD, ВОЗ 1998–1999)

Концентрация глюкозы в ммоль/л (мг%)			
	Цельная кровь		Плазма
	Венозная	Капиллярная	Венозная
Норма			
Натощак или	≥ 3,3 – ≤ 5, 5 (≤ 59 – ≥ 99)	≥ 3,3 – ≤ 5, 5 (≥ 59 – ≤ 99)	≥ 4, 0 – < 6, 1 (≥ 72 – < 110)
через 2 часа после ПГТТ	≤ 6, 7 (≤ 120)	≤ 7, 8 (≤ 140)	≤ 7, 8 (≤ 140)
Сахарный диабет			
Натощак или	≥ 6, 1 (≥ 110)	≥ 6, 1 (≥ 110)	≥ 7, 0 (≥ 126)
через 2 часа после ПГТТ или через 2 часа после приема пищи (постпрандиальная гликемия)	≥ 10, 0 (≥ 180)	≥ 11, 1 (≥ 200)	≥ 11, 1 (≥ 200)
Или случайное определение гликемии в любое время дня вне зависимости от времени приема пищи.	≥ 10, 0 (≥ 180)	≥ 11, 1 (≥ 200)	≥ 11, 1 (≥ 200)
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)			
Натощак	< 6, 1 (< 110)	< 6, 1 (< 110)	< 7, 0 (< 126)
Через 2 часа после ПГТТ	≥ 6, 7 – < 10.0 (≥ 120 – < 180)	≥ 7, 8 – <11, 1 (≥ 140 – < 200)	≥ 7, 8 – < 11, 1 (≥ 140 – 200)
Нарушенная гликемия натощак (НГН)			
Натощак	≥ 5, 6 – < 6, 1 (≥ 100 – < 110)	≥ 5, 6 – < 6, 1 (≥ 100 – < 110)	≥ 6, 1 – < 7, 0 (≥ 100 – 126)
Через 2 часа после еды (если определяется)	< 6, 7 (< 120)	< 7, 8 (< 140)	< 7, 8 (< 140)

Примечания: Гликемия натощак – означает уровень глюкозы крови утром перед завтраком после предварительного голодания в течение более 8 часов.

Постпрандиальная гликемия – означает уровень глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи.

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест необходим в том случае, если при случайном измерении определяется повышение уровня глюкозы, соответствующее возможному СД, то есть если полученный уровень глюкозы занимает промежуточное положение между подтверждающими и исключающими СД значениями (и концентрация глюкозы натощак не достигает диагностического уровня для СД), а также при наличии факторов риска развития СД.

Тест толерантности к глюкозе: после нормальной диеты (включающей не менее 150г углеводов), соблюдаемой в течение 3 дней, и голодания как минимум в течение 8 часов пациент принимает 75 г глюкозы, растворенной в 200–300 мл воды (в течение 3–5 минут).

Детям расчет глюкозы соответствует 1,75 г глюкозы на кг массы тела (но не более 75г).

Диагноз СД должен быть подтвержден повторным определением гликемии в другие дни.

Исследование гликемии (для диагностики СД) не проводится:

– на фоне острого заболевания, травмы или хирургического вмешательства;

– на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.).

9.6. ПОНЯТИЕ КОМПЕНСАЦИИ

Хотя при СД важны такие параметры, как содержание липидов в крови, артериальное давление, термин «компенсация диабета» традиционно относится все же исключительно к показателям углеводного обмена (отсюда синонимы: компенсация углеводного обмена, гликемический контроль).

Содержание глюкозы в крови у больного диабетом должно быть максимально (насколько это возможно) приближено к нормальным показателям. Это является условием профилактики и лечения диабетических осложнений.

Состояние, при котором уровень гликемии постоянно поддерживается близко к нормальным пределам, называется компенсацией диабета, а состояние с постоянно повышенным уровнем гликемии или периоды его повышения – декомпенсацией. Выделяют также промежуточный диапазон показателей гликемии и гликированного гемоглобина – субкомпенсации.

HbA1c – гликированный (неферментативно гликозилированный) гемоглобин – интегральный показатель гликемии за предшествующие 2–3 месяца.

Хроническая гипергликемия обусловливает избыточное неферментативное гликирование белков. В частности, при повышенном уровне гликемии возрастает доля гликированных фракций гемоглобина. Этот феномен положен в основу широко применяющегося в настоящее время метода оценки состояния углеводного обмена – определения гликированного гемоглобина HbA1c.

Данный показатель целесообразно использовать для объективной оценки компенсации диабета наряду с домашним самоконтролем гликемии, осуществляемым больным. Если значение НвА1с находится в пределах нормы здоровых людей, можно считать, что в течение указанного периода гликемия была близка к удовлетворительному уровню.

Таблица 9.6.1

Показатели контроля углеводного обмена (критерии компенсации при сахарном диабете 1-го и 2-го типа)* (Из книги «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», Москва, 2006, 2009)

Показатели		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbAlc, %		<7, 0	7, 0–7, 5	>7, 5
Глюкоза плазмы, ммоль/л (мг/дл)	Натощак/перед едой	<6, 5 (<117)	6, 5–7, 5 (117–135)	>7, 5 (>135)
	Через 2 часа после еды	<8, 0 (<144)	8, 0–10, 0 (144–180)	>10(>180)
Глюкоза капиллярной крови, ммоль/л (мг/дл)	Натощак/перед едой	5, 0–6, 0 (90–109)	6, 1–6, 5 (110–120)	>6, 5 (>120)
	Через 2 часа после еды	7, 5–8, 0 (136–144)	8, 1–9, 0 (145–160)	>9, 0 (>160)
	Перед сном	6, 0–7, 0 (110–126)	7, 1–7, 5 (127–135)	>7, 5 (>135)

*– Данные целевые значения не относятся к детям и подросткам, беременным женщинам, пожилым людям с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет

Таблица 9.6.2

Показатели гликемического контроля у детей и подростков СД 1-го типа (ISPAD Consensus Guidelines, 2000)

Уровень контроля	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный	Высокий риск (требуется вмешательство)
Клиническая оценка				
Повышенный уровень гликемии	Не бывает	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия, энурез, плохая прибавка веса, низкая посещаемость школы	Нечеткое зрение, болезненные судороги, отставание в росте, поздний пубертат, инфекции кожи, гениталий. Признаки сосудистых осложнений.
Низкий уровень гликемии	Не бывает	Несколько легких гипогликемий, тяжелых нет	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания, возможны судороги)	
Биохимическая оценка				
Гликемия перед едой или натощак, ммоль/л	3, 6–6, 1	4, 0–7.0	>8, 0	>9, 0
Гликемия после еды, ммоль/л	4, 4–7, 0	5, 0–11,0	11, 1–14, 0	>14, 0
Гликемия ночью, ммоль/л	3, 6–6, 0	не менее 3, 6	<3, 6 или >9, 0	<3, 0 или >11,0
HbA1c, %	<6, 05	>6, 0-<7, 6	>7, 6-<9, 0	>9, 0

Помимо вышеперечисленных диагностических критериев важное значение для диагностики сахарного диабета имеют следующие лабораторные методы:

- гликемический профиль (определение глюкозы в крови перед завтраком, обедом и ужином);
- глюкозурия суточная;
- глюкозурический профиль (определение суточной глюкозурии в отдельных порциях мочи);
- ацетонурия;
- кетонурия;
- биохимический анализ крови: общий белок, белковые фракции, натрий, калий, холестерин, триглицериды, кетоновые тела, остаточный азот, мочевина, креатинин, АлАТ, АсАТ;
- исследование глазного дна;
- ЭКГ;
- Рентгенография грудной клетки (по показаниям);
- консультации специалистов (окулист, невропатолог, подиатрист (керопедист), фтизиатр по показаниям).

9.7. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 1

Сахарный диабет 1 типа – аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции инсулинпродуцирующих бета-клеток островков поджелудочной железы, проявляющееся абсолютным дефицитом инсулина. В ряде случаев у пациентов с явным сахарным диабетом 1 типа отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения бета-клеток (идиопатический сахарный диабет 1 типа).

Этиология и патогенез СД типа 1

Сахарный диабет 1 типа является заболеванием с наследственной предрасположенностью, но ее вклад в развитие заболевания невелик. Вероятность развития сахарного диабета 1 типа у ребенка при больной матери составляет 1–2%, отце – 3–6%, брате или сестре – 6%.

Причиной заболевания является деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно ведущая к абсолютному дефициту инсулина. Генетическая предрасположенность к СД типа 1 связана с определенными генами HLA-системы (DR3, DR4, DR8, DQ). Аутоиммунный диабет характеризуется наличием признаков нарушения клеточно-опосредованного иммунитета поджелудочной железы. Триггерами аутоиммунного процесса могут быть различные внешние факторы: вирусные инфекции, токсические для β-клетоквещества.

Маркерами аутоиммунного СД типа 1 являются:

- антитела к инсулину (IAA);
- антитела к цитоплазматическому антигену β-клеток (ICA);
- антитела к глютаматдекарбоксилазе (GAD).

При идиопатическом СД 1типа отсутствуют маркеры аутоиммунного процесса. Эта форма СД имеет выраженный семейный характер. Абсолютная потребность в инсулинотерапии у больных может то появляться, то исчезать.

Сахарный диабет 1 типа манифестирует при разрушении аутоиммунным процессом 80–90% бета-клеток. Скорость и интенсивность этого процесса может существенно варьировать. Наиболее часто при типичном течении заболевания у детей и молодых людей этот процесс протекает достаточно быстро с последующей бурной манифестацией заболевания, при которой от появления первых клинических симптомов до развития кетоацидоза (вплоть до кетоацидотической комы) может пройти всего несколько недель.

В других, значительно более редких случаях, как правило, у взрослых старше 40 лет, заболевание может протекать латентно (латентный аутоиммунный диабет взрослых – LADA), при этом в дебюте заболевания таким пациентам нередко устанавливается диагноз сахарный диабет 2 типа, и на протяжении нескольких лет компенсация сахарного диабета может достигаться назначением препаратов сульфонилмочевины. Но в дальнейшем, обычно спустя 3 года, появляются признаки абсолютного дефицита инсулина (похудение, кетонурия, выраженная гипергликемия, несмотря на прием таблетированных сахароснижающих препаратов).

В основе патогенеза сахарного диабета 1 типа лежит абсолютный дефицит инсулина. Невозможность поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (жировая и мышечная) приводит к энергетической недостаточности, в результате чего интенсифицируется липолиз и протеолиз, с которыми связана потеря массы тела. Повышение уровня гликемии вызывает гиперосмолярность, что сопро-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

вождается осмотическим диурезом и выраженным обезвоживанием. В условиях дефицита инсулина и энергетической недостаточности растормаживается продукция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, гормон роста), которая, несмотря на нарастающую гликемию, обусловливает стимуляцию глюконеогенеза. Усиление липолиза в жировой ткани приводит к значительному увеличению концентрации свободных жирных кислот. При дефиците инсулина липосинтетическая способность печени оказывается подавленной, и свободные жирные кислоты начинают включаться в кетогенез. Накопление кетоновых тел приводит к развитию диабетического кетоза, а в дальнейшем – кетоацидоза. При прогрессирующем нарастании обезвоживания и ацидоза развивается коматозное состояние, которое при отсутствии инсулинотерапии и регидратации неизбежно заканчивается смертью.

Эпидемиология

На сахарный диабет 1 типа приходится 2–5% всех случаев диабета. Возрастной пик манифестации сахарного диабета 1 типа соответствует примерно 10–13 годам. В подавляющем большинстве случаев сахарный диабет 1 типа манифестирует до 40 лет.

Клинические проявления.

В типичных случаях, особенно у детей и молодых людей СД типа 1 характеризуется острым началом и абсолютным дефицитом инсулина. Манифестацию сахарного диабета типа 1 могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания. Дефицит инсулина приводит к выраженной гипергликемии и глюкозурии, что в свою очередь вызывает характерные симптомы.

Симптомы СД типа 1:

- Жажда, сухость во рту;
- Частое мочеиспускание – полиурия (в том числе в ночное время) вследствие осмотического диуреза. На протяжении дня больные могут выпивать и выделять до 5–10 литров жидкости;
- Снижение массы тела, несмотря на повышенный аппетит и полифагию. Похудание может достигать 10–15 кг на протяжении 1–2 месяцев;
- Кожные проявления, в том числе кожный зуд (возможен зуд слизистой, у женщин в области вульвы), склонность к бактериальным и грибковым инфекциям кожи и слизистых оболочек (фурункулез, кандидамикоз);
- Появление глюкозы и кетоновых тел в моче;
- Также характерны неспецифические симптомы: слабость, утомляемость.

В редких случаях развития сахарного диабета 1 типа у лиц старше 35–40 лет (латентный аутоиммунный диабет взрослых) заболевание может манифестировать не столь ярко (умеренная полидипсия и полиурия, отсутствие потери массы тела) и даже выявляться случайно при рутинном определении уровня гликемии.

При развитии хронических осложнений СД (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия) будет наблюдаться соответствующая клиническая картина.

Диагностика

Учитывая, что сахарный диабет 1 типа имеет яркую клиническую картину, а также является относительно редким заболеванием, скрининговое определение уровня гликемии с целью диагностики сахарного диабета 1 типа не показано. Диагностика сахарного диабета 1 типа в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении значительной гипергликемии (глюкозы крови натощак ≥ 6, 1 ммоль/л, случайное определение в течение дня ≥ 11, 1 ммоль/л) у пациентов с выраженными клиническими проявлениями абсолютного дефицита инсулина. Оральный глюкозотолерантный тест с целью диагностики сахарного диабета 1 типа практически не проводится.

Дифференциальная диагностика

С целью дифференциальной диагностики с другими типами сахарного диабета редко используется определение уровни С-пептида (базального и через 2 часа после приёма пищи). Косвенное диагностическое значение в сомнительных случаях может иметь определение иммунологических маркеров сахарного диабета типа 1 – антитела к инсулину (JAA), антитела к цитоплазматическому антигену β-клеток (ICA), антитела к глютаматдекарбоксилазе (GAD).

Таблица 9.7.1

Дифференциальная диагностика двух основных типов сахарного диабета

Признак	Сахарный диабет типа 1	Сахарный диабет типа 2
Возрастная группа	Обычно у детей и подростков, иногда у взрослых	Обычно у взрослых, изредка у детей и подростков
Предрасполагающие и пусковые факторы	Нарушения иммунитета, воздействия внешней среды (например, инфекции, стрессовые ситуации), наследственная предрасположенность	Пожилой возраст, ожирение, наследственная предрасположенность
Собственный инсулин	Очень мало или отсутствует	Имеется
Секреторная реакция β-клеток на глюкозу	Слабая или отсутствует	Относительно недостаточная (если учитывать избыточный вес и гипергликемию)
Секреторная реакция β-клеток на пищу	Слабая или отсутствует	Относительно недостаточная (если у здорового человека создать такую же гипергликемию, как у больного сахарным диабетом типа 2, то прирост уровня инсулина после приёма пищи у здорового будет больше)
Инсулинорезистентность	Появляется только при декомпенсации заболевания	Присутствует (независимо от ожирения и степени компенсации заболевания)
Реакция на продолжительное голодание	Гипергликемия, кетоацидоз	Уровень глюкозы снижается вплоть до нормы
Реакция на сопутствующие заболевания или стресс	Кетоацидоз	Гипергликемия без кетоацидоза
Избыточный вес	Обычно отсутствует	Обычно имеется (примерно у 80% больных)
Чувствительность к экзогенному инсулину	Обычно сохранена	Относительно снижена

Лечение сахарного диабета типа 1

Лечение сахарного диабета типа 1 включает диету, физическую активность, инсулинотерапию и обучение больных.

Инсулинотерапия

В норме поджелудочная железа взрослого человека секретирует 35–50 ЕД инсулина в сутки, что составляет 0, 6–1,2 ЕД на 1 кг массы тела в сутки. Эта секреция подразделяется на пищевую и базальную. Пищевая секреция инсулина соответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, то есть за счет нее обеспечивается нейтрализация гипергликемизирующего действия пищи. Количество этого пищевого инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов – около 1,0–1,5ЕД на 10–12 грамм углеводов (1 ХЕ).

Базальная секреция инсулина обеспечивает оптимальный уровень гликемии в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретируется со скоростью примерно 1 ЕД/ч, при длительной физической нагрузке или длительном голодании скорость секреции уменьшается до ½ ЕД/ч. На пищевой инсулин приходится не менее 50–60% суточной продукции инсулина, на базальный – 40–50%. Секреция инсулина подвержена не только пищевым, но и суточным колебаниям: потребность в инсулине повышается в ранние утренние часы, а в дальнейшем постепенно падает в течение дня. Так, на завтрак на 1 ХЕ секретируется 1,5–2,5 ЕД инсулина, на обед – 1,0–1,2ЕД, а на ужин – 1,0 ЕД.

Препараты инсулина.

Используемые ранее инсулины животного происхождения в настоящее время заменены препаратами человеческого инсулина, полученными с помощью генной инженерии. Таким образом, мы имеем инсулин такого же химического состава, как естественный человеческий инсулин (т.е. он не является чужеродным для организма веществом).

По длительности действия различают инсулины короткого и продленного действия. Препараты инсулина короткого действия (например, актрапид, хумулин R и др.) всегда прозрачные. Профиль действия препаратов короткого действия следующий: начало через 15–30 минут, пик через 2–4 часа, конец через 6 часов, хотя во многом временные характеристики действия зависят от дозы: чем меньше доза, тем короче действие. Инсулин короткого действия следует вводить за 30 минут до еды, чтобы его действие лучше совпадало с подъемом гликемии после еды.

Инсулины ультракороткого действия, так называемые аналоги инсулина короткого действия, например, Хумалог (ЛизПро), Ново-Рапид (Аспарт) и Апидра. В этих инсулинах изменена последовательность аминокислот. Такая замена способствует ускорению абсорбции инсулина. Это приводит к более физиологичному профилю инсулина после подкожной инъекции по сравнению с простым человеческим инсулином. Например, у ЛизПро (Хумалог) начало действия через 0–15 минут с пиком концентрации инсулина через 60 минут и продолжительностью действия около 3–4 часов. В результате этого достигается лучший контроль постпрандиальной гликемии, причем аналог инсулина человека можно вводить ближе по времени к приему пищи (в пределах 15 минут) в отличие от человеческого инсулина короткого действия, который необходимо вводить за 30–45 минут до еды.

Более того, фармакокинетический профиль этого инсулинового аналога наиболее близко имитирует физиологическую реакцию инсулина у здоровых людей.

Ускоренное всасывание и быстрое достижение максимального пика действия позволяет применять инсулин ультракороткого действия (ИУД) непосредственно перед едой или после приема пищи, а уменьшение максимальной продолжительности действия этого инсулина снижается потребность в промежуточных приемах пищи (перекусах), что создает больше удобств больному и повышает удовлетворенность пациентов этим видом инсулинотерапии. Еще одно важное свойство ультракоротких инсулиновых аналогов – снижение частоты ночных гипогликемий, поскольку одной из частых причин гипогликемии в ночное время является шлейф действия обычного короткого инсулина, введенного перед ужином. Результаты клинических исследований показали, что перевод на ИУД снижает риск развития ночных гипогликемий.

Препараты инсулина продленного действия (пролонгированные) получают путем добавления к инсулину специальных веществ, которые замедляют всасывание инсулина из-под кожи.

К этой группе относят, прежде всего, препараты средней продолжительности действия (НПХ-инсулины), например, Протафан НМ, Хумулин НПХ и другие. Профиль их действия следующий: начало – через 2 часа, пик – через 6–10 часов, конец – через 12–16 часов в зависимости от дозы. Поскольку такие препараты представляют собой суспензию, требуется их перемешивание перед каждой инъекцией.

Но эти виды препарата имеют определенные ограничения, в частности наблюдается пик действия и достаточно выраженная вариабельность действия. Это удалось преодолеть, создав аналоги инсулина длительного действия. Их получают путем изменения химической структуры инсулина. Эти инсулины прозрачные, поэтому не требуют перемешивания перед инъекциями. К ним относятся Лантус (Гларгин) и Левемир (Детемир), обеспечивающие контроль гликемии в течение 24 часов без пика действия.

Лантус отличается от эндогенного инсулина наличием двух дополнительных остатков аргинина в положении В31 и В32 и заменой аспарагина на глицин в положении А21, что обусловливает стабилизацию гексамера и смещает изоэлектрическую точку в нейтральную зону (рН 6, 7). В результате этого при подкожном введении прозрачного кислого (рН 4, 0) раствора и смещении рН в нейтральную сторону наблюдается кристаллизация препарата, задержка абсорбции и, следовательно, пролонгация действия. Кроме того, эти явления также объясняются способностью гексамера связываться с остатком фенола, который снижает тенденцию к диссоциации.

После инъекции Лантуса эффект начинается через 1–2 часа. Всасывается равномерно, и создается уникальное плато эффекта на протяжении 24–29 часов. Оно сравнимо с той базальной секрецией инсулина здорового человека, когда в организме постоянно секретируется 1–2 ЕД инсулина в час. Однократное введение Лантуса обеспечивает 24-часовой беспиковый базальный гликемический контроль. Отсутствие у Лантуса пика повышенного действия дает еще такое важное преимущество, как существенное уменьшение или отсутствие риска развития гипогликемии.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 9.7.2

Перечень инсулинов, рекомендуемых к применению у больных сахарным диабетом

Инсулины	Перечень препаратов	Начало действия	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Ультра-короткого действия (аналоги инсулина человека)	Хумалог (Лизпро) Ново-Рапид (Аспарт)	Через 15 минут	Через 0, 5–2	3–4
Короткого действия	Актрапид НМ Хумулин R Инсуман рапид Гансулин R Генсулин R	Через 30 минут	Через 1–3	6–8
Средней продолжи-тельности действия	Монотард НМ Протафан Хумулин НПХ Инсуман базал Гансулин Н Генсулин Н	Через 2,5 часа Через 1,5 часа Через 1 час Через 1 час	Через 7–9 Через 4–6 Через 4–8 Через 3–4	18–20 12–14 18–20 18–20
Длительного действия	Гларгин (лантус)	Через 1 час	Нет пиков	24
Смешанные в различных пропорциях	Микстард НМ (10–20–30–40–50) Инсуман Комб (15–25–50) Гансулин 30 Генсулин 30/70	Фармакокинетика зависит от пропорции смешанных инсулинов.		

Инсулинотерапия сахарного диабета типа 1

При сахарном диабете типа 1 нет альтернативы инсулинотерапии. Инсулинотерапия при СД типа 1 носит заместительный характер и её целью является максимальная имитация физиологической продукции гормона с целью достижения принятых критериев компенсаций. К физиологической секреции инсулина наиболее приближена интенсивная инсулинотерапия. Потребность в инсулине, соответствующая его базальной секреции обеспечивается двумя инъекциями инсулина средней продолжительности действия (утром и вечером) или одной инъекцией инсулина длительного действия (Лантус). Суммарная доза базального инсулина не должна превышать половины всей суточной потребности в препарате.

Пищевая или болюсная секреция инсулина замещается инъекциями инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приёмом пищи. При этом его доза рассчитывается исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время предстоящего приёма пищи, и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом с помощью глюкометра перед каждой инъекцией инсулина.

Потребность в инсулине. После манифестации сахарного диабета типа 1 и начала инсулинотерапии на протяжении 1–2 лет потребность в инсулине составляет в среднем 0, 5–0, 6 ЕД/кг массы тела. В 40–50% в первые месяцы наблюдается частичная ремиссия заболевания, когда после достижения компенсации углеводного обмена потребность в инсулине снижается до минимальной 0, 1–0, 3 ЕД/кг массы, а у некоторых детей даже при полной отмене инсулина при соблюдении диеты удается поддерживать нормогликемию. Этот период обозначается как фаза ремиссии, или «медовый месяц». После периода гипергликемии и кетоацидоза, которые подавляют секрецию инсулина на 10–15% сохранившимися бета клетками, компенсация гормонально-метаболических нарушений введением инсулина восстанавливает функцию этих клеток, которые затем берут на себя обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. Этот период может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет, но в конечном счете вследствие аутоиммунной деструкции оставшихся бета-клеток «медовый месяц» заканчивается. Через 3–5 лет от момента заболевания диабетом у большинства больных бета-клетки полностью прекращают функционировать, при этом потребность в инсулине обычно повышается до 1 ЕД/кг массы. В период полового созревания она вырастает еще больше, достигая у многих подростков 1,5, иногда 2, 0 ЕД/кг. В последующем доза инсулина снижается в среднем до 1 ЕД/кг. После длительной декомпенсации сахарного диабета потребность в инсулине может достигать 2–2,5, иногда 3 ЕД/кг с последующем снижением дозы в отдельных случаях вплоть до исходной.

Варианты интенсивной инсулинотерапии

Существует разные варианты интенсивной инсулинотерапии, но наиболее распространены два из них:

Инсулины короткого действия вводят перед основными приёмами пищи (завтрак, обед и ужин), а инсулины средней длительности действия перед завтраком и перед сном (22.00–23.00 часа).

Инсулины короткого действия вводят перед основными приёмами пищи, а инсулины средней длительности действия или инсулин продолжительного действия (Лантус) – в 22.00–23.00 часа

Соотношение инсулина короткого и средней длительности действия приблизительно составляет 60–70% и 30–40% соответственно. При двукратных инъекциях инсулина средней длительности действия ⅔ его суточной дозы вводится утром, ⅓ – вечером. Доза инсулина короткого действия зависит от количества потребляемых во время еды усвояемых углеводов.

1 ХЕ принятой пищи повышает гликемию на 1,6–2,2 ммольл/, на столько же снижает уровень гликемии 1 ЕД инсулина.

Таблица 9.7.3.

Режимы интенсивной инсулинотерапия

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
К (А)+П	К (А)	К (А)	П
К (А)	К (А)	К (А)	П
К (А)+П	К (А)	К (А)+П	–
К (А)+П	К (А)+П	К (А)	П
К (А)+Д	К (А)	К (А)	–
К (А)	К (А)	К (А)	Д

Примечание: К – инсулин короткого действия
П – инсулин средней продолжительности действия
А – аналоги инсулина короткого действия: хумалог, аспарт
Д – аналоги инсулина длительности действия: лантус, детемир

Интенсивная инсулинотерапия позволяет наиболее эффективно компенсировать гликемию, оптимально имитируя физиологическую секрецию инсулина. Позволяет иметь более свободный и гибкий распорядок для приёма пищи; набор продуктов, физическая активность изменяются по усмотрению самого пациента. Хорошо обученные больные могут использовать «либерализированную» диету, изменяя время приёмов пищи, набор продуктов по своему желанию.

Интенсивная инсулинотерапия обеспечивает более высокое качество жизни больного. Вследствие качественного контроля метаболических расстройств эффективно предупреждается развитие поздних осложнений диабета. При проведении интенсивной инсулинотерапии необходимость обучения больных сахарным диабетом вопросам компенсации диабета, подсчета ХЕ, умения подбора дозы инсулина вырабатывает мотивацию, понимание необходимости хорошей компенсации для профилактики осложнений сахарного диабета. При интенсивной инсулинотерапии больной должен проводить контроль гликемии 5–7 раз в сутки.

Таблица 9.7.4

Периоды активности разных типов инсулина и время, в которое лучше всего оценивать их эффект

Тип инсулина	Время введения	Период активности	Время оценки эффекта
Короткого или сверхкороткого	Перед едой	Между последней и следующей едой (если инъекция сделана перед ужином, то инсулин действует вплоть до позднего вечернего времени)	Через 2 ч после еды или перед следующей едой
Средней длительности действия (например, инсулин NPH)	Перед завтраком	Обычно между обедом и ужином	Перед ужином
	Перед ужином или перед сном	В ночные – ранние утренние часы	Перед завтраком
Длительного действия	Перед сном	В ночные – ранние утренние часы (но действие продолжается и в течение всего следующего дня)	Перед завтраком

Интенсивная инсулинотерапия показана практически всем больным сахарным диабетом типа 1, при беременности больных сахарным диабетом и при гестационном диабете в случаях неэффективности диеты.

Традиционная инсулинотерапия. При традиционной инсулинотерапии одновременно вводится инсулин средней продолжительности действия и инсулин короткого действия 1–2 раза в сутки. Обычно используется стандартные смеси инсулина короткого действия и НПХ – инсулина средней продолжительности действия, то есть смешанные инсулины. При этом на долю инсулина средней продолжительности действия приходится ⅔ суточной дозы инсулина, а инсулина короткого действия – ⅓ среднесуточной дозы инсулина. Главной особенностью традиционной инсулинотерапии является отсутствие гибкого приспособления дозы инсулина к уровню гликемии, меняющемуся в течение дня в зависимости от приёма пищи и физических нагрузок. В отличие от интенсивной инсулинотерапии при традиционном лечении диета пациента, распорядок дня и физические

нагрузки приспосабливаются под заранее назначенную схему инсулинотерапии и приобретает обязательный характер.

Недостатками традиционной инсулинотерапии является плохая компенсация сахарного диабета в связи с крайней сложностью поддержания гликемии в пределах физиологических колебаний. Почти постоянное повышение содержание инсулина в крови часто приводит к гипогликемии особенно ночной, способствуя увеличению массы тела.

Жесткий распорядок дня с частыми (5–6 раз в день) обязательными приёмами пищи для предупреждения гипогликемических состояний, строгая привязка диеты к дозе и времени введения инсулина ограничивает возможности должного качества жизни больного.

Интенсивная инсулинотерапия пока полностью не вытеснила традиционную из практики и для традиционной инсулинотерапии имеются свои показания. Традиционная инсулинотерапия показана пожилым людям, если они не могут усвоить требования инсулинотерапии, лицам с психическими расстройствами, низким образовательным уровнем, больным, нуждающимся в постоянном уходе, недисциплинированным больным.

Питание при сахарном диабете типа 1

У больных неосложненным сахарным диабетом 1 типа энергоценность рациона и содержание в нем пищевых веществ должны соответствовать физиологическим нормам питания здорового человека, исходя из пола, возраста, степени физической активности и других факторов. Потребление белка должно соответствовать физиологическим нормам питания или несколько превышать их, составляя в среднем для взрослого человека 1, 1–1,2 грамм на 1 кг нормальной массы тела. При чем из общего количества белка в рационе около 55% должны составлять белки животного происхождения. Вклад белка в суточную энергоценность рациона не должен превышать 15–20%. При возникновении признаков диабетической нефропатии рекомендуется ограничить потребление белка. Потребление жиров должно обеспечивать около 20–25% суточной потребности в энергии, как в здоровом питании. Обязательно включение в рацион источников незаменимых полуненасыщенных жирных кислот: различных растительных масел, орехов, семечек, морской рыбы. При возникновении ожирения у больного диабетом типа 1 ограничение энергоценности диеты, направленное на снижение массы тела, следует осуществлять, прежде всего, за счет жиров.

Общее количество потребляемых усвояемых углеводов (то есть без учета неусвояемых пищевых волокон) имеет ключевое значение для обеспечения контроля за уровнем глюкозы в крови. Суммарное потребление углеводов при сахарном диабете типа 1 не должно отличаться от таковового от здорового человека и должно соответствовать 55–60% общей энергетической ценности. Как правило, необходимо ограничение приёма простых и легкоусвояемых углеводов (глюкоза, фруктоза). Предпочтение следует отдавать трудноусвояемым углеводам. Сложные, трудноусвояемые углеводы медленнее расщепляются и всасываются, а постепенное повышение уровня глюкозы в крови портальной системы способствует лучшей утилизации углеводов.

Больным сахарным диабетом типа 1 необходимо подсчитывать количество усвояемых углеводов в пище по системе хлебных единиц (ХЕ) для соответствующей коррекции дозы инсулина. 1 ХЕ соответствует количеству продукта с содер-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

жанием 10–12 грамм углеводов. После приёма пищи, содержащей 1 ХЕ, в отсутствии инсулина в организме уровень гликемии увеличивается на 1,6–2,2 ммоль/л, то есть примерно на столько, на сколько снижается уровень глюкозы при введении 1 ЕД инсулина. Разработаны специальные таблицы, с помощью которых, выражая количество углеводов в ХЕ, можно определить, каким количеством одного продукта в граммах можно заменить другое.

Таблица 9.7.5.

Список продуктов, содержащих углеводы в эквивалентных количествах – «хлебные единицы» (1 хлебная единица, ХЕ=количество продукта, содержащее 10–12 г углеводов)

Хлеб и хлебобулочные изделия*		1 ХЕ =
1 кусок	Белый хлеб	20 г
1 кусок	Черный хлеб	25 г
	Сухари	15 г
	Крекеры (сухое печенье)	15 г
1 столовая ложка	Панировочные сухари	15 г
* Такие продукты, как пельмени, блины, оладьи, пирожки, сырники, вареники, котлеты также содержат углеводы, но количество ХЕ зависит от размера и рецепта изделия.		
Макаронные изделия		1 ХЕ =
1–2 ст. ложки в зависимости от формы изделия	Вермишель, лапша, рожки, макароны*	15 г
**Имеется в виду несваренные; в вареном виде 1 ХЕ содержится в 2–4 столовых ложках продукта (50г) в зависимости от формы изделия.*		
Крупы, кукуруза, мука		1 ХЕ =
1 столовая ложка	Гречневая*	15 г
½ початка, среднего	Кукуруза	100 г
3 столовые ложки	Кукуруза консервированная	60 г
4 столовые ложки	Кукурузные хлопья	15 г
10 столовых ложек	Попкорн («воздушная кукуруза»)	15 г
1 столовая ложка	Манная*	15 г
1 столовая ложка	Мука (любая)	15 г
1 столовая ложка	Овсяная*	15 г
2 столовые ложки	Овсяные хлопья*	20 г
1 столовая ложка	Перловая*	15 г
1 столовая ложка	Пшено*	15 г
1 столовая ложка	Рис*	15 г
**Имеется в виду 1 столовая ложка сырой крупы; в вареном виде (каша) 1 ХЕ содержится в 2 столовых ложках с горкой (50г).*		
Картофель		1 ХЕ =
1 штука величиной с крупное куриное яйцо		75 г
2 столовые ложки	Картофельное пюре	90 г
2 столовые ложки	Жареный картофель	35 г
	Сухой картофель (чипсы)	25 г
Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		1 ХЕ =
2–3 штуки	Абрикосы	110 г
1 штука, крупна	Айва	140 г

1 кусок (поперечный срез)	Ананас	140 г
1 кусок	Арбуз	270 г
1 штука, средний	Апельсин	150 г
½ штуки, среднего	Банан	70 г
7 столовых ложек	Брусника	140 г
12 штук, небольших	Виноград	70 г
15 штук	Вишня	90 г
1 штука, средний	Гранат	170 г
½ штуки, крупного	Грейпфрут	170 г
1 штука, маленькая	Груша	90 г
1 кусок	Дыня	100 г
8 столовых ложек	Ежевика	140 г
1 штука	Инжир	80 г
1 штука, крупный	Киви	110 г
10 штук, средних	Клубника (земляника)	160 г
6 столовых ложек	Крыжовник	120 г
8 столовых ложек	Малина	160 г
1 штука, небольшое	Манго	110 г
2–3 штуки, средних	Мандарины	150 г
1 штука, средний	Персик	120 г
3–4 штуки, небольших	Сливы	90 г
7 столовых ложек	Смородина	120 г
½ штуки, средней	Хурма	70 г
7 столовых ложек	Черника	90 г
1 штука, маленькое	Яблока	90 г
½ стакана	Фруктовый сок	100 мл
	Сухофрукты	20 г
Овощи, бобовые, орехи		1 ХЕ =
3 штуки, средних	Морковь	200 г
1 штука, средняя	Свекла	150 г
1 столовая ложка, сухих	Бобы	20 г
7 столовых ложек, свежего	Горох	100 г
	Орехи	60–90 г*
*В зависимости от вида		
Другие продукты		1 ХЕ =
2 чайные ложки	Сахар-песок	10 г
2 куска	Сахар кусковой	10 г
½ стакана	Газированная вода на сахаре	100 мл
1 стакан	Квас	250 мл
	Мороженное	65 г
	Шоколад	20 г

Так как при расчете хлебных единиц белки и жиры не учитываются, ХЕ лишь частично отражают энергетическую ценность пищи. Следовательно, дозы инсулина соответствуют не пищевой энергетической ценности, а только его углеводному компоненту, причем в расчет берутся усвояемые углеводы.

Суточная потребность в углеводах взрослого человека примерно составляет 25–30 ХЕ.

Таблица 9.7.6

Суточная потребность в ХЕ зависимости от возраста и пола

Возраст, лет	Количество ХЕ
1–3	10–11ХЕ
4–6	12–13 ХЕ
7–10	15–16 ХЕ
11–14	18–20 ХЕ(мальчики)
11–14	16–17 ХЕ(девочки)
15–18	19–21 ХЕ(мальчики)
15–18	8–20 ХЕ(девочки)

Подъем уровня гликемии после употребления того или иного продукта определяется так называемым гликемическим индексом. Гликемический индекс характеризует способность содержащих углеводы продуктов и блюд повышать уровень глюкозы в крови, за точку отсчета берут гликемический индекс глюкозы, равный 100%. Чем выше гликемический индекс продуктов и блюд, тем быстрее и больше после их употребления в крови увеличивается содержание глюкозы. При низких значениях гликемического индекса продуктов и блюд глюкоза в кровь поступает медленнее и более равномерно, что требует меньшего количества инсулина. Относительно низкие гликемические индексы (менее 40%) характерны для большинства овощей, многих фруктов и ягод, бобовых, орехов, грибов, молочных продуктов, а также фруктозы. Больные сахарным диабетом 1 типа больше должны употреблять фрукты, овощи и ягоды.

Рекомендации по физической активности при СД 1 типа

Физическая активность повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1 типа. Физическая активность повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача – профилактика гипогликемии, связанной с физической активностью.

Риск гипогликемий индивидуален и зависит от исходной гликемии, инсулина, вида, продолжительности и интенсивности физической активности, а также степени тренированности пациента. Правила профилактики гипогликемии являются ориентировочными и должны адаптироваться каждым пациентом эмпирически.

Профилактика гипогликемии при кратковременной физической активности (не более 2 часов) – дополнительный приём углеводов:

- Измерить гликемию перед и после физической активности и решить, нужно ли дополнительно принять 1–2 ХЕ (медленноусвояемых углеводов) до и после физической активности;
- При исходной гликемии >13 ммоль/л или если физическая активность имеет место в пределах 2 часов после еды, дополнительного приёма ХЕ перед физической активностью не требуется;
- В отсутствие самоконтроля необходимо принять 1–2 ХЕ до и 1–2 ХЕ после физической активности.

Профилактика гипогликемии при длительной физической активности (более 2 часов) – снижение дозы инсулина, поэтому длительные нагрузки должны быть запланированными:

- Уменьшить дозу препаратов инсулина короткого и продленного действия, которые будут действовать во время физической активности, на 20–50%;
- При очень длительных и/или интенсивных физических нагрузках: уменьшить дозу инсулина, который будет действовать в ночь после физической активности, иногда – на следующее утро;
- Во время и после длительных физических нагрузок: дополнительный самоконтроль гликемии каждые 2–3 часа, при необходимости приём 1–2 ХЕ медленноусвояемых углеводов (при гликемии <7 ммоль/л) или быстроусвояемых углеводов (при гликемии ниже <5 ммоль/л);
- Во время физической активности нужно иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при кратковременной и до 10 ХЕ при длительной физической активности.

Больным СД 1 типа, проводящим самоконтроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности, в том числе спортом, с учетом следующих противопоказаний и мер предосторожности.

Временные противопоказания к физической активности:

- Уровень глюкозы плазмы выше 13 ммоль/л в сочетании с ацетонурией или выше 16 ммоль/л даже без ацетонурии (в условиях инсулиновой недостаточности физическая активность будет усиливать гипергликемию);
- Гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после лазерокоагуляции сетчатки; неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Соблюдать осторожность и дифференцированно выбирать вид физической нагрузки при:
- занятиях видами спорта, при которых трудно купировать гипогликемию (подводное плавание, дельтапланеризм, серфинг и т.д.);
- ухудшении субъективного распознавания гипогликемии;
- дистальной нейропатии с потерей чувствительности и вегетативной нейропатии (ортостатическая гипотония, артериальная гипертония);
- нефропатии (возможность повышения АД);
- непролиферативной (возможность повышения АД), препролиферативной (противопоказана физическая активность с резким повышением АД, бокс, физическая активность высокой интенсивности и продолжительности) и пролиферативной ДР (то же плюс бег, поднятие тяжестей, аэробика; физическая активность с вероятностью травмы глаза или головы мячом, шайбой и т.д.).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

9.8. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ ТИПА 2

Сахарный диабет типа 2 – это нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Эпидемиология

В общей структуре распространенности диабета СД типа 2 составляет 90–95%. Высокая и постоянно растущая распространенность СД 2 типа послужила основанием для определения этого заболевания экспертами ВОЗ как эпидемии, развивающейся среди взрослого населения. По данным регистра СД, проведенного в Узбекистане, больные СД типа 2 составляют 88, 9% из всех больных СД. В последнее время СД 2 типа диагностируется среди детей и подростков. Именно с этим типом заболевания связан эпидемический масштаб распространенности СД.

К факторам, влияющим на распространенность диабета, можно отнести следующие:

- общий рост численности населения;
- старение населения вследствие увеличения продолжительности жизни;
- улучшение качества диагностики и лечения, что ведет к росту пациентов с впервые выявленным диабетом;
- урбанизация и изменение образа жизни, ведущие к ожирению.

В 80% случаев СД 2 типа можно предотвратить, профилактика СД 2 типа актуальна у лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе. Согласно рекомендациям ведущих диабетологических ассоциаций, этой группе пациентов показано снижение массы тела и увеличение физической активности. В качестве лекарственных средств, способных предотвратить или отстрочить развитие СД 2 типа, рассматривают метформин, тиазолиндиндионы и ингибиторы альфа-глюкозидазы. Однако ни один препарат не показан для широкого использования для профилактики данного заболевания.

Скрининг

Состоит в оценке степени риска заболевания и определении уровня гликемии последовательно или одновременно. К группам повышенного риска развития СД 2 типа относятся лица со следующими факторами:

- нарушение толерантности к глюкозе;
- малоподвижный образ жизни;
- ожирение или избыточный вес;
- случаи заболевания СД 2 типа в семье;
- возраст старше 45 лет;
- гипертензия ≥ 140/90 мм рт.ст.;
- наличие ИБС, перенесенного инфаркта миокарда, инсульта, дислипидемии;
- предшествующий диагноз гестационный сахарный диабет;
- ОТ >94 см (мужчина);
- ОТ >80 см (женщина);
- синдром поликистоза яичников;
- рождение ребенка весом более 4 кг;
- метаболический синдром.

Лица, у которых скрининговое исследование выявляет повышенный уровень гликемии, подлежат дополнительному диагностическому обследованию с определением гликемии натощак и/или проведению ОГТТ.

Этиология и патогенез

Сахарный диабет 2 типа – нарушение углеводного обмена, обусловленное сочетанием инсулинорезистентности и дефицитом секреции инсулина (чаще относительным, чем абсолютным). Соотношение этих двух основных факторов значительно изменяется с преобладанием одного или другого процесса. Сахарным диабетом 2 типа болеют в основном лица старше 40 лет. Однако в последние годы чаще, чем в предыдущие, сахарный диабет 2 типа диагностируется у детей и подростков. Наследственная предрасположенность отмечается при сахарном диабете 2 типа чаще, чем при сахарном диабете 1 типа, генетика этой формы СД сложна и пока четко не определена. В начале заболевания, а часто и на всем протяжении жизни такие больные не нуждаются в инсулинотерапии по жизненным показаниям.

Этиология и патогенез СД 2 типа до конца еще не изучены. Установлено одновременное существование двух фундаментальных патогенетических факторов, характерных для СД 2 типа: инсулинорезистентность и нарушение инсулинсекретирующей функции поджелудочной железы. Большинству больных свойственна избыточная масса тела (ожирение). Это основная причина инсулинорезистентности. Инсулинорезистентность также возможна у лиц с нормальной массой тела, но с избыточным абдоминальным отложением жира. Больные СД 2 типа могут иметь нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, для них характерен недостаточный инсулиновый ответ на гипергликемию. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и не может компенсировать инсулинорезистентность. Резистентность к инсулину может уменьшиться в результате снижения веса и/или лечения гипергликемии, однако она редко восстанавливается до нормы.

Риск развития СД 2 типа увеличивается с возрастом, а также при нарастании избытка массы тела и недостаточной физической активности. Это заболевание чаще развивается у женщин с гестационным диабетом в анамнезе и у людей с артериальной гипертонией и дислипидемией.

Клиническая картина

Диагноз СД 2 типа часто ставят случайно, так как заболевание развивается постепенно, симптомы, обусловленные гипергликемией и дефицитом инсулина манифестируют поздно и могут сочетаться с клиническими проявлениями осложнения СД. Ко времени манифестации СД более чем у 50% пациентов уже имеется одно или более осложнений. Так, например, около 50% уже имеют макрососудистые осложнения, частота ретинопатии колеблется от 20 до 40 %, периферической нейропатии 35% и др. Поскольку ретинопатия развивается по мере увеличения продолжительности диабета, предполагается, что СД 2 типа может возникнуть даже за 10–12 лет до установления клинического диагноза.

При выраженной гипергликемии и наличии симптомов они соответствуют таковым при СД 1 типа – полиурия, полидипсия, снижение массы тела, сухость во рту, а также неспецифические симптомы, такие как слабость, утомляемость. Кроме того, у больных СД 2 типа нередко отмечают: ожирение или избыточный

вес – в 80–90% случаев, артериальную гипертензию, снижение зрения, неврологические нарушения, ИБС.

Именно эти проявления, микро и макроангиопатии, а также кожный зуд, фурункулез, грибковая инфекция, боли в ногах, импотенция могут стать причиной первого обращения больного к врачу.

Нередко СД 2 типа впервые выявляют у больных с инфарктом миокарда или инсультом.

Первым проявлением СД 2 типа может оказаться гиперосмолярная кома. Спонтанное развитие диабетического кетоацидоза отмечают редко, обычно он является следствием стресса (интеркуррентное заболевание).

Критерии диагностики СД 2 типа

Лабораторные критерии диагностики СД 2 типа те же, что и для СД 1 типа.

Для эпидемиологических или скрининговых целей достаточно одного значения уровня глюкозы натощак или 2-часового уровня глюкозы в ходе ОГТТ. Для клинических целей диагноз СД всегда должен быть подтвержден повторным тестированием в последующие дни, за исключением несомненной гипергликемии с выраженной декомпенсацией углеводного обмена или очевидными симптомами.

Исследование гликемии (для диагностики СД) не проводится:

- на фоне острого заболевания, травмы или хирургического вмешательства;
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.).

Показания к госпитализации СД 2 типа:

- выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая перевода на инсулинотерапию;
- тяжелый кетоацидоз или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая);
- прогрессирование сосудистых осложнений;
- обучение больного в «школе сахарного диабета» – госпитализация в дневной стационар.

Дифференциальная диагностика

- Другие эндокринные заболевания (феохромоцитома, полигландулярный аутоиммунный синдром, "стероидный" диабет), протекающие с гипергликемией.
- Доброкачественная почечная глюкозурия.
- Заболевания поджелудочной железы (панкреатит, муковисцидоз).
- Генетические нарушения с инсулинорезистентностью (например, акантоз кожи чернеющий).
- Ожирение.
- Нарушение толерантности к глюкозе, вызванное химическими веществами и лекарственными средствами (например, острое отравление салицилатами).
- Схожие клинические явления наблюдают при моногенных формах СД (MODY – maturity-onset diabetes of young) и при СД 1, манифестировавшем в возрастных группах старше 35–40 лет (LADA-Latent autoimmune diabetes in adults), то есть поздний аутоиммунный СД взрослых.

Показания и консультации специалистов для больных без осложнений:

- Консультация офтальмолога (прямая офтальмоскопия с расширенным зрачком), кардиолога, невролога показаны ежегодно.
- При имеющихся осложнениях осмотры перечисленных специалистов более часто (по показаниям)

Требования к формулировке диагноза при СД:

Понятие тяжести СД, которое существовало ранее, в настоящее время отменено. Оно в основном отражало характер сахароснижающей терапии и стадию осложнений, которые впоследствии указываются в формулировке клинического диагноза. Фактически следует признать, что понятие тяжести не имело медицинского смысла, а существовало для медико-социальной экспертизы. В связи с тем, что понятие компенсации также отменено, формулировка диагноза СД выглядит следующим образом:

- СД 1 типа (2 типа) или
- СД вследствие (указать причину) или
- Гестационный СД

Далее следуют формулировки осложнений

Диабетические микроангиопатии:

- ретинопатия (указать стадию на левом глазу (OS), на правом глазу (OD);
- состояние после лазерфотокоагуляции или оперативного лечения (если было, указать год);
- нефропатия (указать стадию).

Диабетическая нейропатия (указать форму и стадию).

Синдром диабетической стопы (указать форму)

Диабетическая остеоартропатия

Диабетические макроангиопатии:

- ИБС (указать форму);
- сердечная недостаточность (указать функциональный класс по NYHA);
- цереброваскулярные заболевания (указать какие);
- хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей (указать стадию).

Артериальная гипертензия (указать стадию).

Дислипидемия.

Сопутствующие заболевания.

Лечение

Лечение сахарного диабета типа 2.

Лечение СД типа 2 складывается из следующих компонентов:

- диетотерапия;
- физические нагрузки;
- лечение нарушения углеводного обмена;
- лечение дислипопротеинемий;
- лечение артериальной гипертонии;
- самоконтроль.

Цели лечения.

Лечение направлено на профилактику развития и прогрессирования осложнений СД, профилактику гиперосмолярного гипергликемического состояния и гипогликемии. В настоящее время цели лечения рекомендуется определять в ин-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

дивидуальном порядке, принимая во внимание такие факторы, как возраст, ожидаемая продолжительность жизни, наличие тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии.

Лечение СД 1 и 2 типа должно оцениваться в основном не по клиническим признакам, а по уровню гликемии, измеряемому самим больным. Дополнительным интегральным показателем компенсации углеводного обмена является определение уровня гликированного гемоглобина НвА1с, который отражает средний уровень гликемии за предшествующие 2–3 месяца.

Таблица 9.8.1

Показатели контроля углеводного обмена (алгоритм индивидуального выбора целей терапии по уровню НвА1с)*

	Возраст/ ОПЖ (ожидаемая продолжительность жизни)		
	Молодой	Средний	Пожилой и/или ОПЖ < 5 лет
Нет тяжелых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии	< 6, 5%	< 7, 0%	< 7, 5%
Наличие тяжелых осложнений и/ или риск тяжелой гипогликемии	< 7, 0%	< 7, 5%	< 8, 0%

** Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.*

Данным целевым уровням НвА1с будут соответствовать следующие значения пре- и постпрандиального уровня глюкозы плазмы:

Таблица 9.8.2

Соответствие показателей гликемии целевому уровню НвА1с

НвА1с, %		Глюкоза плазмы натощак/ перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 часа после еды, ммоль/л
< 6, 5		< 6, 5	< 8, 0
< 7, 0		< 7, 0	< 9, 0
< 7, 5		< 7, 5	< 10, 0
< 8, 0		< 8, 0	< 11,0

В связи с введением индивидуализированных целей лечения, понятия компенсации, суб- и декомпенсации у взрослых пациентов не будут использоваться. При этом при формулировке диагноза необходимо указать целевой уровень гликемического контроля.

Целевые параметры лечения СД в отношении липидного обмена и АД представлены в таблице

Таблица 9.8.3

Показатели контроля липидного обмена

Показатель, ммоль/л	Целевые значения	
	Мужчины	Женщины
Общий холестерин	< 4, 5	
ХС ЛПНП	< 2,6; < 1,8 для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями	
ХС ЛПВП	> 1,0	> 1,2
Триглицериды	< 1,7	

Показатели контроля АД

Показатель, мм рт.ст.	Целевые значения
Систолическое АД	≤ 130
Диастолическое АД	≤ 80

Немедикаментозное лечение (изменение образа жизни – ИОЖ)

К ним относятся диетотерапия и физические нагрузки.

Диетотерапия

Эффективное лечение СД типа 2 невозможно без соблюдения диеты, вне зависимости от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе инсулин) или нет. Питание больного СД 2 типа должно быть направлено на оптимизацию массы тела (для 80–90% больных с избытком массы – ее снижение) и предотвращение постпрандиальной гипергликемии. Многочисленными исследованиями доказано, что у большой части больных снижение массы тела позволяет достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, уменьшить инсулинорезистентность, а также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих артериальной гипертонии и дислипидемии.

Достигнуть снижения веса можно только путем ограничения калорийности пищи.

Рекомендации по диетотерапии.

Принципы питания при СД 2: соблюдение нормальной по энергетической ценности (при ожирении – с пониженной энергетической ценностью) диеты с ограничением насыщенных жиров, холестерина и сокращением приема легкоусвояемых углеводов (не более трети всех углеводов).

Диета № 9 – базовая терапия для больных с СД 2 типа. Главная цель – снижение массы тела у пациентов с ожирением. Соблюдение диеты часто приводит к нормализации метаболических нарушений.

При избыточной массе тела – диета с пониженной энергетической ценностью (≤ 7536 кДж, или ≤ 1800 ккал).

Ограничение потребления легкоусвояемых углеводов (сладости, меда, сладких напитков).

Рекомендуемый состав пищи по энергетической ценности:

Сложные углеводы (макароны, крупы, картофель, овощи, фрукты) – 50–60%;
Насыщенные жиры (молоко, сыр, животный жир) – до 10%;
Полиненасыщенные жиры (маргарин, растительное масло) – 10%;
Белки (рыба, мясо, птица, яйца, кефир, молоко, сыр, творог) – до 15%;
Рекомендованы продукты, богатые клетчаткой;
Алкоголь – не более 20г/сут (с учетом энергетической ценности);
Умеренное потребление сахарозаменителей;
При артериальной гипертензии необходимо ограничить потребление натрия хлорида – до 3г/сутки.
Питание должно быть дробным (5–6 раз в день малыми порциями).

Соблюдение диеты является необходимой составной частью лечения больного с СД 2 типа вне зависимости от варианта сахароснижающей терапии.

Физические нагрузки.

Физические упражнения рассматриваются как важный метод в структуре комплексной терапии СД 2 типа. Рекомендации по физической нагрузке сводятся к следующему:

Физические нагрузки должны быть индивидуализированы с учетом возраста больного, осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Рекомендованы прогулки пешком вместо езды на машине, подъем по лестнице пешком вместо лифта.

Физические нагрузки должны быть регулярными, например (ежедневные прогулки по 30 минут, плавание по 1 часу 3 раза в неделю).

Необходимо помнить, что интенсивные физические нагрузки могут вызвать острое или отсроченное гипогликемическое состояние. Поэтому режим нагрузок необходимо отрабатывать под самоконтролем гликемии, при необходимости – коррекция дозы инсулина или секретогогов перед нагрузкой. При гликемии выше 13–15 ммоль/л физическая нагрузка не рекомендуется.

Медикаментозное лечение

Пероральные сахароснижающие средства

Медикаментозную терапию при современной тактике лечения назначают уже на стадии диагностики СД.

Алгоритм контроля гипергликемии при СД 2 типа (ADA, 2016)

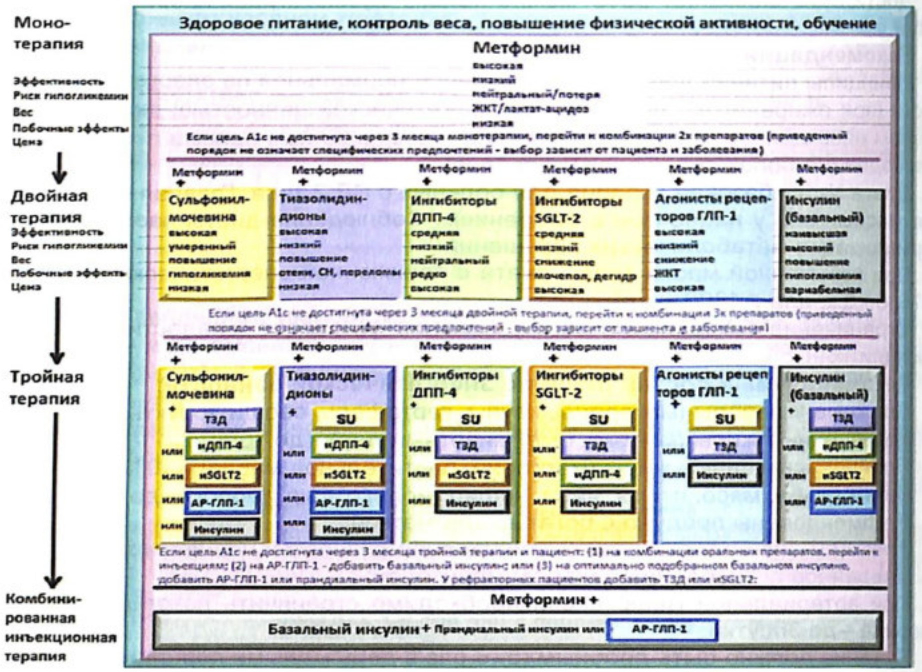


Рис. 9.8.1. Антигипергликемическая терапия при диабете 2 типа: основные рекомендации ADA 2016. СН – сердечная недостаточность.

Принятый в 2008 году алгоритм лечения гипергликемии при СД типа 2 (EASD, ADA, 2008) состоял из двух уровней. В настоящее время принят новый алгоритм лечения гипергликемии при СД 2 типа, который дает возможность определить наиболее оптимальные рекомендуемые лекарственные препараты для контроля сахара крови, которые обладают наибольшей эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью, индивидуализированно для каждого больного.

Ключевые моменты положения ADA/EASD 2016года по контролю гипергликемии при СД 2 типа:

- Гликемические цели и сахароснижающая терапия должны быть индивидуализированы.
- Диета, упражнения и обучение остаются основой любой программы лечения диабета 2 типа.
- При отсутствии противопоказаний, метформин является оптимальным препаратом первого выбора.
- После метформина, данные для руководства в принятии решения ограничены. Комбинированная терапия с добавлением 1–2 пероральных или инъекционных препаратов является обоснованной и направлена на возможную минимизацию побочных эффектов.
- В конечном счете, многим пациентам для поддержания контроля гликемии потребуется инсулинотерапия в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.
- Все решения по поводу лечения должны по возможности приниматься совместно с пациентом, фокусируясь на его предпочтениях, нуждах и ценностях.
- Основным фокусом терапии должно быть всестороннее снижение сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время в арсенале диабетологии имеется 9 основных классов препаратов:

- Препараты сульфонилмочевины (ПСМ);
- Меглитиниды (глиниды);
- Бигуаниды;
- Тиазолидиндионы (глитазоны);
- Ингибиторы альфа-глюкозидазы;
- Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида–1 (ГПП–1);
- Ингибиторы дипептидилпептидазы–4 (ДПП–4);
- Ингибиторы SGLT2;
- Инсулин и аналоги инсулина.

Эта классификация отражает химическую природу препаратов. Для практических целей можно использовать классификацию, основанную на механизмах, за счет которых происходит снижение гликемии:

Препараты, улучшающие чувствительность периферических тканей к инсулину, или сенситайзеры инсулина (бигуаниды, тиазолидиндионы);

Препараты, стимулирующие секрецию инсулина (ПСМ, меглитиниды);

Препараты, замедляющие всасывание углеводов в тонком кишечнике (ингибиторы альфа-глюкозидазы);

Препараты с инкретиновой активностью (ингибиторы ДПП–4, агонисты рецепторов ГПП–1);

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Препараты, усиливающие выведение глюкозы с мочой.

Препараты, улучшающие чувствительность периферических тканей к инсулину.

Бигуаниды (метформин)

Препараты этой группы не стимулируют секрецию инсулина, однако в присутствии последнего увеличивают периферическую утилизацию глюкозы тканями. Второй важный механизм действия бигуанидов – снижение глюконеогенеза и уменьшение продукции глюкозы печенью. Влияние бигуанидов на уровень гликемии можно оценить скорее как антигипергликемическое, нежели как сахароснижающее. Препараты могут снизить повышенный уровень глюкозы крови (особенно натощак) вплоть до нормального уровня, но не до более низких. Метформин назначают уже на стадии диагностики совместно с ИОЖ и физическими нагрузками.

Назначение метформина является патогенетическим лечением, так как метформин снижает степень инсулинорезистентности на всех уровнях: в печени, жировой ткани, скелетных мышцах. Кроме снижения гликемии натощак и после еды (причем без риска гипогликемии) метформин снижает достоверно риск сердечно-сосудистых заболеваний, что подтвердилось в исследовании UKPDS снижением инфаркта миокарда на 41%, а инсульта на 39%, в 2–4 раза выше по сравнению с группой, принимавшей глибенкламид и получавшей инсулинотерапию.

Бигуаниды (метформин)

Показания	Противопоказания
СД 2 типа с преобладанием инсулинорезистентности, гипергликемией натощак одновременно с диетой и физической нагрузкой.	СД типа 1 Кетоацидоз Беременность и лактация Патология печени (повышение АЛТ > 2,5 раза), почек (повышение креатинина > 160 мкмоль/л), сердечная недостаточность Анемия Алкоголизм Пожилой возраст

Для снижения побочных эффектов дозу метформина необходимо титровать от 500 мг до максимальной 3000 мг.

Титрование метформина.

Начинать с низких доз метформина (500 мг), принимаемых 1 или 2 раза в день во время еды (завтрак и/или ужин).

Спустя 5–7 дней при отсутствии побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта довести дозу до 850 или 1000мг.

При возникновении побочных эффектов со стороны ЖКТ, по мере возрастания дозы, можно вернуться к более низкой дозе и попытаться увеличить ее позже.

Максимально эффективной дозой является прием 850 мг метформина дважды в день, чуть более высокой эффективностью обладает прием до 3г метформина в день.

Метформин может безопасно применяться до снижения СКФ до 30 мл/мин/1,73 м2. При СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м2 доза метоформина снижается, должны быть отменены антиэметики.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Эти препараты не стимулируют секрецию инсулина, но повышают чувствительность к нему периферических тканей. Помимо снижения уровня гликемии, улучшение чувствительности тканей к инсулину благоприятно влияет на липидный профиль. Учитывая, что эти препараты действуют, стимулируя транскрипцию генов, для получения максимального эффекта требуется до 2–3 месяцев. Препараты данного класса могут применяться в качестве монотерапии, а также в сочетании с препаратами сульфонилмочевины, инсулином или метформином. Гипогликемии они практически не вызывают (но, как и бигуаниды, способны повышать частоту гипогликемии в сочетании со стимуляторами секреции инсулина).

В 2007 году была установлена связь между применением розиглитазона и увеличением риска развития инфаркта миокарда на 43%, риск смерти от сердечно-сосудистых причин на 64%, более частые переломы у женщин в нетипичных для остеопороза местах (из-за влияния розиглитазона на созревание остеобластов). В меньшей степени это касается препарата пиоглитазона. Поэтому данная комбинация перенесена в алгоритм по 2 уровню, как уровень терапии с меньшей доказательной базой, требующей дальнейших исследований, а розиглитазон исключен из алгоритма.

Конкретный препарат: пиоглитазон (актос) назначается с начальной дозой 15 мг один раз в сутки, независимо от приема пищи, максимальная дозировка 45 мг.

Тиазолиндиндионы (пиоглитазон)

Показания	Противопоказания
СД типа 2 с преобладанием инсулинорезистентности одновременно с диетой и физическими нагрузками.	СД типа 1 Кетоацидоз Беременность и лактация Патология печени (повышение АЛТ>2,5 раз) Тяжелая сердечная недостаточность

Препараты, стимулирующие секрецию инсулина

Препараты сульфонилмочевины.

Действие производных сульфонилмочевины основано прежде всего на способности стимулировать секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. Препараты данной группы связываются со специфическими рецепторами на поверхности мембран β-клеток. Это связывание приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации мембран β-клеток, что, в свою очередь способствует открытию кальциевых каналов и быстрому поступлению кальция внутрь этих клеток. Указанный процесс приводит к дегрануляции и секреции инсулина. Таким образом, активируется тот же естественный механизм, посредством которого глюкоза стимулирует секрецию инсулина. Повышение уровня инсулина в крови обеспечивает утилизацию глюкозы инсулинзависимыми тканями и подавление продукции глюкозы печенью.

Все препараты этой группы имеют в целом сходную структуру и их фармакологический эффект опосредуется через единый механизм. Но некоторые различия в химической структуре приводят к тому, что каждый из них имеет свои особенности действия, которые позволяют оптимально использовать их в тех или других ситуациях. Назначают препараты сульфонилмочевины, начиная с мини-

мальных доз, постепенно (с интервалом в 1–2 недели) оценивая эффект и увеличивая дозу по мере необходимости. В каждом конкретном случае дозу препарата следует подбирать индивидуально, помня о высоком риске гипогликемических состояний у пожилых людей. Нежелательным эффектом приема сульфонилмочевины является также повышение массы тела.

Конкретные препараты (приводятся международные непатентованные названия): глибенкламид, гликлазид, глимепирид, гликвидон.

Глибенкламид (манинил) является одним из распространенных и ранее широко применявшихся препаратов при лечении СД 2 типа. В настоящее время применяются как немикронизированные формы глибенкламида (5 мг), так и микронизированные формы (1,75 мг и 3, 5 мг). Суточная доза препарата может варьировать от 2,5 до 20 мг у немикронизированной формы и от 1,75 до 14 мг у микронизированной. Назначается 1–2 раза в сутки. Обычно соотношение утренней и вечерней дозы составляет 1:1 или 2:1. Препарат принимается за 20–30 минут до еды. В настоящее время в силу ряда причин следует отдавать предпочтение микронизированным формам препарата.

Гликлазид, помимо гипогликемического действия, обладает выраженным положительным влиянием на микроциркуляцию, систему гемостаза, некоторые гемодинамические и реологические показатели, что является крайне важным для пациентов, страдающих СД 2 типа. Также доказано, что гликлазид наиболее хорошо стимулирует раннюю фазу секреции инсулина. В настоящее время в основном используется форма гликлазида с модифицированным высвобождением (диабетон MR). В такой форме длительность действия составляет 24 часа, поэтому препарат принимается 1 раз в сутки перед завтраком, чтобы профиль действия соответствовал нормальному суточному ритму выделения инсулина. Суточная доза от 30 до 120 мг в сутки.

Гликвидон (глюренорм) является сахароснижающим препаратом, назначение которого возможно у людей с заболеваниями почек: 95% полученной дозы препарата выводится через желудочно-кишечный тракт и лишь 5% – через почки. Начальная доза 30 мг, при отсутствии эффекта ее постепенно увеличивают, при необходимости до 120–180 мг. Также следует отметить, что по сравнению с другими препаратами гликвидон является более коротко действующим, поэтому кратность приема может быть увеличена до 3 раз в день.

Глимепирид (амарил, глибетик) имеет ряд специфических особенностей. В отличие от других препаратов сульфонилмочевины, глимепирид связывается не с классическим рецептором сульфонилмочевины, а с другим белком. В связи с этим препарат быстрее, чем глибенкламид вызывает высвобождение инсулина β-клетками только в ответ на прием пищи. Большая продолжительность эффекта (24 ч) делает достаточным прием 1 раз в сутки, что снижает вероятность пропустить прием лекарства. Имеется широкий спектр доз таблетированных форм глимепирида (1,2,3, 4, 6 мг). Максимальная доза может составить 6–8 мг.

Препараты сульфонилмочевины (глибенкламид микронизированный, глимепирид, гликлазид, гликвидон)

Показания	Противопоказания
СД типа 2 с преобладанием недос-таточной секреции инсулина (без ожирения) на фоне диеты и физических нагрузок.	СД типа 1 Кетоацидоз Беременность и лактация Патология печени и почек.

Меглитиниды (прандиальные регуляторы гликемии)

Ново-Норм (репаглинид) относится к производным карбамоил-метил-бензоевой кислоты. Он не стимулирует секрецию инсулина β-клетками при отсутствии глюкозы, но при концентрации глюкозы выше 5 ммоль/л оказывается в несколько раз активным, чем препараты сульфонилмочевины. Отличается скоростью действия: быстро всасывается, начиная действовать через 5–10 минут, что позволяет больному принимать его непосредственно перед едой. Пик концентрации в плазме достигается через 10 минут – 1 час, что лучше регулирует уровень постпрандиальной гликемии. Препарат столь же быстро инактивируется, поэтому уровень инсулина возвращается к исходному через 3 часа после приема, что имитирует нормальную секрецию инсулина во время еды и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Также к положительным свойствам репаглинида можно отнести то, что он не вызывает прямого экзоцитоза и не подавляет биосинтез инсулина в β-клетке. Все это ведет к значительно более медленному истощению β-клеток. Инактивация препарата происходит в печени, более 90% выводится с желчью, что позволяет принимать препарат больным не только с легкой, но даже с умеренной степенью поражения почек. На фоне применения репаглинида не зарегистрировано случаев гипогликемической комы.

Назначается в дозировке от 0,5 до 4 мг перед основными приемами пищи (обычно 2–4 раза в день). Максимальная доза составляет 16 мг в сутки. При пропуске приема пищи прием препарата также пропускается. Наилучшие результаты репаглинид показывает у больных с небольшим стажем СД 2 типа, т.е. у больных с сохраненной секрецией инсулина. Если на фоне использования меглитинидов происходит улучшение постпрандиальной гликемии, а гликемия натощак остается повышенной, их можно успешно комбинировать с метформином или инсулином продленного действия перед сном.

Препараты, замедляющие всасывание углеводов в тонком кишечнике – ингибиторы альфа-глюкозидазы

Ингибиторы альфа-глюкозидаз представляют псевдотетрасахариды, которые, конкурируя с ди-, олиго и полисахаридами за места связывания на пищеварительных ферментах (сахаразе, гликоамилазе, мальтазе, декстразе и т.д), замедляют процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов по всему тонкому кишечнику. Указанный механизм действия приводит к снижению постпрандиальной гипергликемии, т.е. препараты этой группы являются антигипергликемическими, а не сахароснижающими. Таким образом, они наиболее эффективны при высоком уровне постпрандиальной гликемии и нормальном уровне гликемии натощак. Для достижения последней, чаще всего приходится использовать другие препараты. Побочные эффекты – метеоризм и диарея. Гипогликемии на фоне терапии альфа-глюкозидаз не развиваются. Однако следует учесть, что если гипогликемия развилась по другим причинам (передозировка препаратов сульфонилмочевины) замедляется всасывание углеводов. Пациентов необходимо информировать, что в этой ситуации они должны принимать препараты или продукты, содержащие глюкозу: виноградный сок, таблетированную глюкозу. Обычный сахар оказывается не эффективным.

Конкретные препараты (приводятся международные непатентованные названия): акарбоза.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Акарбоза – начальная доза акарбозы составляет 50 мг трижды в день перед едой или непосредственно в самом начале приема пищи. В случае хорошей переносимости препарата и отсутствия побочных эффектов дозу препарата можно увеличивать до 300–600 мг в сутки.

Меглитиниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы имеют меньшую эффективность и высокую стоимость, их применение возможно по индивидуальным показаниям.

Препараты с инкретиновой активностью

В норме секреция инсулина происходит не только за счет прямой стимуляции бета-клеток, но и через систему инкретинов, из которых наиболее известен глюкагоноподобный пептид–1 (ГПП–1). К агонистам рецепторов ГПП–1 относятся эксенатид и лираглутид. Это синтетические аналоги образующегося в естественных условиях белка, стимулирующего секрецию инсулина после перорального приема глюкозы. Инкретины помогают организму своевременно вырабатывать нужное количество инсулина. Введение этих препаратов приводит к целому ряду эффектов:

- Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина;
- Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью;
- Замедление опорожнения желудка;
- Уменьшение потребления пищи и снижение массы тела.

Применяются в виде инъекций. Препарат вводится подкожно, но в отличие от инсулина применяется в фиксированных дозах, не требует специального обучения пациентов, коррекции дозировки (что особенно актуально у пожилых людей) и не вызывает гипогликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы–4 (ДПП–4) тормозят расщепление собственного ГПП–1, усиливая таким образом секрецию инсулина. Ингибиторы ДПП–4 представлены вилдаглиптином, ситаглиптином, саксаглиптином и линаглиптином. В отличие от агонистов рецепторов ГПП–1, они выпускаются в таблетированной форме.

Комбинированные пероральные препараты

Для удобства применения и повышения комплаэнтности пациентов созданы комбинированные пероральные сахароснижающие препараты. В настоящее время используются комбинации ПСМ (Амарил М, Меткон и др.), тиазолидиндионов и метформина, ингибиторов ДПП–4 и метформина.

На основании многочисленных исследований установлено, что гипергликемия, развивающаяся после приема пищи и введения глюкозы, является независимым фактором риска развития как макрососудистых, так и микрососудистых осложнений. В связи с этим рекомендуется применение как немедикаментозных, так и медикаментозных видов терапии, направленных на снижение уровня глюкозы в крови после приема пищи. Уровень глюкозы в плазме крови спустя 2 часа после приема пищи не должен превышать целевой уровень.

Рекомендуемые комбинации препаратов:

- Сульфонилмочевина + бигуаниды;
- Сульфонилмочевина + тиазолидиндионы;
- Сульфонилмочевина + экзенатид;
- Меглитиниды + бигуаниды;
- Меглитиниды + тиазолидиндионы;
- Бигуаниды + экзенатид;
- Акарбоза + любые сахароснижающие препараты.

Таблица. 9.8.4

Характеристика основных групп сахароснижающих препаратов

Класс	Препараты	Клеточный механизм действия	Первичный физиологический эффект	Преимущества	Недостатки	Цена
Бигуаниды	Метформин	Активация АМФ-киназы	Снижение продукции глюкозы печенью	Большой опыт применения Нет гипогликемий Снижение частоты сердчено-сосудистых событий (UKPDS)	Желудочно-кишечные побочные эффекты (диарея, боли в животе) Вит.B_{12}-дефицитная анемия Противопоказания: ХБП, ацидоз, гипоксия, дегидратация, алкоголизм Риск лактат-ацидоза (редко)	Низкая
Препараты сульфонилмочевины	2е поколение: глибурид/ глибенкламид глипизид гликлазид глимепирид	Закрывают $K_{АТФ}$ каналы на мембране бета-клеток	Повышение секреции инсулина	Большой опыт применения Снижение микрососудистого риска (UKPDS)	Гипогликемия Набор веса	Низкая
Меглитиниды (глиниды)	Репаглинид Натеглинид	Закрывают $K_{АТФ}$ каналы на мембране бета-клеток	Повышение секреции инсулина	↓постпрандиальных колебаний гликемии Гибкость дозирования	Гипогликемия Набор веса Частый прием	Умеренная
Тиазолидиндионы	Пиоглитазон	Активирует ядерный фактор транскрипции PPAR-γ	Повышение чувствительности к инсулину	Нет гипогликемии Стойкий эффект ↑ЛПВП ↓триглицериды ↓сердечно-сосудистых событий (PROactive)	↑веса Отеки/ сердечная недостаточность Переломы ↑ЛПНП (розиглитазон) ?↑инфаркт миокарда (розиглитазон, метаанализ)	Низкая
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Акарбоза Миглитол	Ингибирует альфа-глюкозидазу кишечника	Замедляет переваривание/ абсорбцию углеводов в кишечнике	Нет гипогликемий ↓постпрандиальных колебаний гликемии ? ↓сердечно-сосудистых событий (STOP-NIDDM) Несистемное действие	Небольшое снижение HвA1c Желудочно-кишечные побочные эффекты (метеоризм, диарея) Прием 3 раза в сутки Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности, лактации	От низкой до умеренной

Класс	Препараты	Клеточный механизм действия	Первичный физиологический эффект	Преимущества	Недостатки	Цена
Ингибиторы ДПП–4	Ситаглиптин Вилдаглиптин Саксаглиптин Линаглиптин Алоглиптин	Ингибируют активность ДПП–4, повышая уровень активных после еды инкретинов (ГПП–1, ГИП)	Повышение секреции инсулина (глюкозо-зависимое) Снижение секреции глюкагона (глюкозо-зависимое)	Нет гипогликемий Хорошая переносимость Не влияют на массу тела Потенциально протективный эффект в отношении бета-клеток	Ангионевропатический отек/ крапивница и другие кожные проявления аллергии ? острый панкреатит ?↑госпитализаций по причине сердечной недостаточности Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина), кетоацидозе, беременности и лактации.	Высокая
Секвестранты желчных кислот	Колесевелам	Связывают желчные кислоты в кишечнике, повышая продукцию желчных кислот печенью	?↓образования глюкозы печенью ?↑уровня инкретинов	Нет гипогликемий ↓ЛПНП	Небольшое снижение НвА1с Запоры ↑триглицеридов Могут снижать абсорбцию других медикаментов	Высокая
Агонисты дофамина–2	Бромокриптин (быстрого высвобождения)	Активирует дофаминергические рецепторы	Модуляция гипоталамической регуляции метаболизма Повышение чувствительности к инсулину	Нет гипогликемий ?↓ сердечно-сосудистых событий (Cycloset Safety Trial)	Небольшое снижение НвА1с Головокружение/ синкопе Тошнота Слабость Ринит	Высокая
Ингибиторы SGLT2	Канаглифлозин Дапаглифлозин Эмпаглифлозин	Ингибируют SGLT2 в проксимальном отделе нефрона	Блокируют реабсорбцию глюкозы почками, повышая глюкозурию	Нет гипогликемии ↓веса ↓АД Эффективны на всех стадиях диабета 2 типа	Инфекции мочеполовой системы, ведущие к уросепсису, пиелонефрит	Высокая

Класс	Препараты	Клеточный механизм действия	Первичный физиологический эффект	Преимущества	Недостатки	Цена
				Низкая частота сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с сердечно-сосудистыми заолеваниями (EMPA-REG OUTCOME)	Полиурия Гиповолемия/ гипотензия/ головокружение ↑ЛПНП ↑креатинина (транзиторное) ДКА	
Агонисты рецепторов ГПП–1	Экзенатид Экзенатид замедленного высвобождения Лираглутид Албиглутид Ликсизенатид Дулаглутид	Активация рецепторов ГПП–1	Повышение секреции инсулина (глюкозо-зависимое) Снижение секреции глюкагона (глюкозо-зависимое) Замедление опорожнения желудка ↑насыщения	Нет гипогликемий ↓постпрандиальных колебаний гликемии ↓некоторых кардиоваскулярных факторов риска ↓массы тела Потенциальный протективный эффект в отношении бета-клеток	Желудочно-кишечные побочные действия (тошнота, рвота, диарея) Тахикардия ?острый панкреатит С-клеточная гиперплазия/ медуллярный рак щитовидной железы у животных Инъекционное введение Необходимо обучение Формирование антител (экзенатид) Противопоказаны при почечной и печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина), кетоацидозе, беременности и лактации.	Высокая
Амилиномиметики	Прамлинтид	Активация амилиновых рецепторов	↓секреции глюкагона Замедление опорожнения желудка ↑насыщаемости	↓постпрандиальных колебаний гликемии ↓веса	Умеренное снижение НвА1с Желудочно-кишечные побочные эффекты (тошнота, рвота) Гипогликемия, если при назначении не снижается доза инсулина Инъекционное введение Частый прием Необходимо обучение	Высокая

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Класс	Препараты	Клеточный механизм действия	Первичный физиологический эффект	Преимущества	Недостатки	Цена
Инсулины	Аналоги короткого действия – лизпро – аспарт – глулизин – ингаляционный инсулин Инсулин короткого действия – человеческий инсулин регуляр	Активация инсулиновых рецепторов	↑утилизации глюкозы ↓образования глюкозы печенью Подавление кетогенеза	Практически универсальный ответ Теоретически неограниченная эффективность ↓микроваскулярного риска (UKPDS)	Гипогликемия Повышение веса ?митогенный эффект Необходимо обучение Нежелание пациента Инъекционное введение (кроме ингаляционного инсулина) Токсичность со стороны легких (ингаляционный инсулин)	От умеренной до высокой
	Инсулины средней продолжительности действия – человеческий инсулин НПХ Аналоги базального инсулина – гларгин – детемир – деглюдек Смешанные (несколько типов)					

Недопустимые комбинации препаратов:

- Комбинация различных препаратов сульфонилмочевины;
- Сульфонилмочевина + меглитиниды.

Инсулинотерапия при СД 2 типа

Число больных СД 2 типа, требующих лечения инсулином, неуклонно возрастает, уже давно превысив количество больных СД 1 типа. В настоящее время в развитых странах около 30–40% всех больных СД 2 типа получают инсулин. Из современной классификации СД исключены термины инсулинзависимый и инсулиннезависимый СД как не отражающие истинные патогенетические механизмы (оставлены – СД типа 1 и типа 2). Это подчеркивает тот факт, что необходимость в инсулинотерапии обусловлена не только принадлежностью к СД типа 1, но определяется целым рядом причин и при СД типа 2. В докладе Всемирной организации здравоохранения отражено, что каждое нарушение гликемии в своем развитии может пройти несколько клинических стадий: от нормы до собственно СД, в том числе требующего лечения инсулином.

Продолжительность периода от дебюта заболевания до начала инсулинотерапии варьирует и зависит от ряда факторов. Наиболее значимый среди них – снижение функциональных возможностей β-клеток и развитие относительной инсулинопении. В других случаях потребность в инсулине может быть обусловлена усилением факторов инсулинорезистентности вследствие присоединения интеркуррентных заболеваний, нарастания массы тела, беременности, приема определенных медикаментов и т.д.

С точки зрения патофизиологии, инсулинотерапия может в определенной степени компенсировать все три главных дефекта, характерных для СД типа 2: недостаточность секреции инсулина, избыточную продукцию глюкозы печенью и снижение периферической утилизации глюкозы. Можно спорить о том, что положительные эффекты инсулинотерапии, особенно улучшение эндогенной секреции инсулина и уменьшение инсулинорезистентности, могут быть отчасти вторичными за счет снижения гликемии – уменьшения "глюкозотоксичности". Так называют феномен негативного влияния гипергликемии на способность β-клеток секретировать адекватное количество инсулина в ответ на поступление глюкозы, а также усугубление (за счет гипергликемии) инсулинорезистентности и продукции глюкозы печенью. Таким образом, гипергликемия является не только следствием, но и причиной последующего ухудшения метаболического контроля у больного СД. Снижение уровня гликемии любым способом (а в ряде случаев это может быть исключительно инсулинотерапия) приводит к улучшению чувствительности к инсулину, секреции инсулина и снижению продукции глюкозы печенью.

Вместе с тем, клиническая практика свидетельствует с одной стороны, о запоздалом переводе на инсулинотерапию большого числа больных СД типа 2, а с другой – о неудовлетворительной компенсации диабета у получающих ее больных. Одной из причин данной ситуации является недостаток четких практических рекомендаций по поводу инсулинотерапии при СД типа 2.

В соответствии с современными тенденциями в лечении нарушения углеводного обмена СД типа 2 рекомендуется ранняя комбинированная терапия (уже на первом году заболевания), раннее применение инсулина в адекватных дозах даже в дебюте заболевания.

Абсолютным показанием к переходу на инсулинотерапию являетсянеэффективность диеты и максимальной дозы пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП); во всех остальных случаях вопрос решается индивидуализированно для каждого больного в зависимости от обстоятельств (оперативное вмешательство, беременность, сердечные заболевания инфекционного и воспалительного характера, целый ряд острых состояний (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые травмы и т.д., при которых возможен временный перевод на инсулинотерапию).

До перевода на инсулин необходимо:

- обучение самоконтролю;
- пересмотр принципов диетотерапии (коррекция диеты с обучением подсчету хлебных единиц);
- обучение технике инъекций инсулина;
- ознакомление с симптомами гипогликемии и методами их купирования;
- обучение самостоятельному регулированию дозы инсулина.

Варианты старта инсулинотерапии при СД 2 типа

Начало инсулинотерапии при СД 2 типа с ожирением проводится введением инсулина один раз в день в виде инсулина средней продолжительности действия или длительного беспикового инсулина (Лантуса) на ночь в комбинации с максимальными дозами метформина (2–3 таблетки метформина по 850 или 1000 мг) в течение дня. Инсулинотерапию можно начать с инсулина средней продолжительности действия НПХ (NPH) на ночь в 22 или 23 часа в дозе 0, 1–0, 15 ЕД на кг идеальной массы тела (в среднем 6–10 ЕД) и увеличивать по 0, 05 ЕД/кг веса до достижения гликемии утром натощак < 7 ммоль/л. Дозу титровать каждые 2–3 дня с контролем уровня гликемии в 3 часа ночи (не менее 4 ммоль/л).

Титрация дозы

Цель: гликемия перед завтраком или перед ужином.	Изменение дозы базального инсулина.
5, 0 – 6, 5 ммоль/л	Без изменения
>6, 5 – 8, 0 ммоль/л	+ 2 ЕД или 10%
>8, 0 – 10, 0 ммоль/л	+ 4 ЕД или 20%
>10, 0 – 12, 0 ммоль/л	+ 5 ЕД или 22 %
>12, 0 – 14, 0 ммоль/л	+ 6 ЕД или 25%

Если уровень гликемии в течение дня выше целевых, добавить инсулин NPH перед завтраком (8–12 ЕД). Утреннюю дозу титровать до достижения гликемии перед ужином < 7, 5 ммоль/л.

Начало инсулинотерапии при СД типа 2 с ожирением

Режим введения инсулина	Метформин
NPH 8–10 ЕД перед сном 1 раз в день или 2 раза утром и перед сном.	850–1000 мг 2–3 раза в день.
Лантус 8–10 ЕД утром 1 раз в день.	850–1000 мг 2–3 раза в день.
Смешанный инсулин 2 раза в день.	850–1000 мг 2–3 раза в день.

В дальнейшем при отсутствии достижения целевых уровней гликемии можно добавить инъекции (подколки) инсулина короткого действия (ИКД) в зависимости от хлебных единиц (4–6 ЕД). На всем протяжении лечения инсулинотерапию комбинировать с максимальными дозами метформина.

Введение инсулина в режиме трех инъекций в день наиболее приемлемо для достижения долговременной компенсации при СД типа 2. В этом случае перед завтраком вводится смесь инсулина короткого и средней продолжительности действия, инсулин короткого действия вводится вечером перед ужином, а средней продолжительности действия должен вводиться перед сном в 22–23 часа. Больному необходимо объяснить, что дополнительный прием перед сном не требуется, если только уровень гликемии не ниже 7 ммоль/л. При сохранении гипергликемии возможен перевод на инсулинотерапию из 4–5 инъекций, как при СД типа 1.

Интенсивная инсулинотерапия при СД типа 2 с ожирением

Режим введения инсулина	Метформин
NPH2 раза утром и перед сном + ИКД 2–3 раза перед едой	850–1000 мг 2–3 раза в день
Лантус утром 1 раз в день + ИКД 2–3 раза перед едой	850–1000 мг 2–3 раза в день
Смешанный инсулин 2 раза в день	850–1000 мг 2–3 раза в день

Ведение больных СД типа 2 с ожирением на фоне ИИТ в комбинации с метформином позволяет добиться целевых уровней гликемии с меньшей потребностью в инсулине (снижение дозы инсулина на 30–40%) и без выраженного увеличения массы тела.

При нормальной или пониженной массе тела и гликемии <14 ммоль/л лучше начало инсулинотерапии проводить введением инсулина один раз в день в виде инсулина средней продолжительности действия или длительного безпикового инсулина на ночь в комбинации с препаратами сульфонилмочевины: утром и вечером по 1 таблетке манинила, лучше микронизированного (1,75–3, 5 мг), или глимепирид (2–4 мг) 1 раз утром, или гликлазид MR 60мг 1 таблетка утром.

При невозможности достижения целевых значений углеводного обмена необходимо назначение базального инсулина средней продолжительности действия 2 раза в день в комбинации со средними дозами препаратов сульфонилмочевины. Терапия инсулина в комбинации с ПССП эффективнее при сохраненной секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

Начало инсулинотерапии при СД типа 2 без ожирения

Режим введения инсулина	Сульфонилмочевина
NPH 8–10 ЕД перед сном 1 раз в день или 2 раза: утром и перед сном	Глимепирид 4–6 мг 1 раз в день или Гликлазид MR 60–120 мг 1 раз в день или Глибенкламид 1,75–3, 5 мг 2 раза в день
Лантус 8–10 ЕД утром 1 раз в день	Глимепирид 4–6 мг 1 раз в день, или Гликлазид MR 60–100 мг 2 раз в день, или Глибенкламид 1,75–3, 5 мг 2 раза в день
Смешанный инсулин 2 раза в день	

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

При отсутствии достижения целевых уровней гликемии добавить подколки инсулина короткого действия (ИКД) в зависимости от хлебных единиц (4–6 ЕД), а препараты сульфонилмочевины отменить.

Интенсивная инсулинотерапия при СД типа 2 без ожирения

Режим введения инсулина
NPH2 раза утром и перед сном + ИКД 2–3 раза перед едой
Лантус утром 1 раз в день + ИКД 2–3 раза в день перед едой
Смешанный инсулин 2 раза в день

Широко распространено и популярно использование введения инсулина два раза в день при СД типа 2 в виде готовой смеси короткого и инсулина продолжительности действия перед завтраком и ужином (Микстард 10, 20, 30, 40, 50, Хумулин М 1,2,3, 4, 5).

Недостатком этого режима является то, что при имеющемся выраженном дефиците эндогенного инсулина снижение постпрандиальной гипергликемии возможно лишь на фоне применения адекватных доз инсулина короткого действия. У данных препаратов даже с высоким содержанием инсулина короткого действия (Микстард 50) действие через 2 часа после еды выражено слабо, так как растянуто во времени. Это требует введения дополнительной дозы короткодействующего инсулина, и следовательно, смысл введения комбинированных препаратов (снижение числа инъекций) теряется. Кроме того, при этом режиме может потребоваться перекус для предотвращения гипогликемии и иногда могут быть необходимы инъекции инсулина короткого действия в течение дня. Другой недостаток этой модели в том, что имеется тенденция к развитию гипогликемии ночью, обычно между 1 и 3 часами, что в последующем ведет к высокой гипергликемии утром.

Если гликемия часто бывает низкой ночью, но нормальной или высокой утром, необходимо перевести больного с 2 инъекций на 3 инъекции в день.

Главным критерием адекватности дозы является уровень гликемии. Вначале инсулинотерапии для достижения компенсации СД могут потребоваться большие дозы инсулина, что в основном обусловлено снижением чувствительности к инсулину вследствие хронической гипергликемии и инсулинорезистентностью. При достижении нормогликемии потребность в инсулине уменьшается.

В последние годы стали выпускать готовые смеси инсулина, сделанного на основе аналогов инсулина короткого действия, получая таким образом все преимущества последних. К таким инсулинам относится НовоМИКС. Он представляет собой двухфазный аналог инсулина, который содержит растворимый инсулин аспарт и протаминированный инсулин аспарт. Наиболее часто используемым соотношением этих частей оказалось до 30/70% – НовоМИКС 30. За счет растворимого компонента инсулина аспарт, входящего в состав НовоМИКС 30, пик действия двухфазного инсулинового аналога наступает раньше и более выражен в сравнении с профилем действия готовой смеси человеческого инсулина. Протаминированный компонент инсулина НовоМИКС 30 обеспечивает продолжительное замещение инсулином, таким образом, нет необходимости назначать отдельную инъекцию базального инсулина.

Резюмируя раздел, посвященный современным принципам инсулинотерапии при СД, следует особо подчеркнуть, что самое главное – не в каком режиме начинать инсулинотерапию, а насколько своевременно её интенсифицировать. Конкретные дозы очень индивидуальны и варьируют от 0, 2 ЕД/кг до 1–1,5 ЕД/кг. Дозы инсулина должны устанавливаться сугубо индивидуально, причем компетентное участие подготовленного больного в этом процессе делает его наиболее эффективным. Традиционное представление о расчете доз инсулина на массу тела практически утратило свое значение. Основным критерием подбора доз инсулина является уровень гликемии.

Питание на фоне инсулинотерапии при СД 2 типа

Пациент, получающий инсулинотерапию, должен позаботиться о том, чтобы действие инсулина соответствовало питанию. Следовательно, необходимо знать, какая пища повышает уровень гликемии. Все пищевые нутриенты (белки, жиры и углеводы) обладают калорийностью, но не все повышают сахар крови. Жиры и белки не обладают сахароповышающим действием, поэтому с точки зрения введения инсулина их учитывать не надо. Реальным сахароповышающим действием обладают лишь углеводы, следовательно, их нужно учитывать, чтобы ввести соответствующую дозу инсулина.

Продукты, повышающие уровень гликемии и требующие подсчета, можно разделить на 5 групп:

1) Зерновые – хлеб и хлебобулочные изделия, макаронные изделия, крупы, кукуруза;
2) фрукты;
3) картофель;
4) молоко и жидкие молочные продукты;
5) продукты, содержащие сахар.

Использование системы хлебных единиц позволяет больному питаться разнообразно, заменяя одни блюда, содержащие углеводы, другими, но так, чтобы уровень гликемии при этом колебался незначительно. Одна хлебная единица (ХЕ) равна количеству продукта, содержащему 10–12 грамм углеводов. Примеры: 1 ХЕ содержит кусок хлеба весом 20–25г, один апельсин средней величины, один стакан молока или 2 полные столовые ложки каши. Удобство системы ХЕ заключается в том, что больному нет необходимости взвешивать продукты на весах, а достаточно оценить это количество на глаз – с помощью простых для восприятия объемов (кусок, стакан, штука, ложка и т.д.), хотя первоначальный тренинг с взвешиванием обязателен (обычно проводится в рамках обучения).

Технические вопросы инсулинотерапии

Хранение инсулина

Как у любого лекарства, длительность хранения инсулина ограничена. На каждом флаконе обязательно имеется указание срока годности препарата. Запас инсулина необходимо хранить в холодильнике при температуре 2–8° тепла (ни в коем случае не замораживать!). Флаконы с инсулином или шприц-ручки, которые используются для ежедневных инъекций, могут храниться при комнатной температуре в течение 1 месяца. Также нельзя допускать перегревания инсулина (например, оставлять его на солнце или летом в закрытой машине). Обязательно после инъекции убирать инсулин в бумажную упаковку, поскольку инсулин снижает свою активность под действием света.

Техника инъекций инсулина

Скорость всасывания инсулина зависит от того, в какой слой тела попадает игла. Инъекции инсулина должны всегда осуществляться в подкожный жир, но не внутрикожно и не внутримышечно. Для того, чтобы снизить вероятность попадания в мышцу, больным с нормальным весом рекомендуется использовать шприцы и шприц-ручки с короткими иглами – длиной 8 мм (традиционная игла имеет длину около 12–13 мм). К тому же эти иглы несколько тоньше, что уменьшает болезненные ощущения при инъекции.

Для того, чтобы сделать инъекцию инсулина необходимо:

1. Освободить место на коже, куда будет вводиться инсулин. Протирать спиртом место инъекции не нужно (в нормальных гигиенических условиях).
2. Большим и указательным пальцем взять кожу в складку. Это делается также для уменьшения вероятности попадания в мышцу.
3. Ввести иглу у основания кожной складки перпендикулярно поверхности или под углом 45°.
4. Не отпуская складку, нажать до упора на поршень шприца.
5. Подождать несколько секунд после введения инсулина, затем вынуть иглу. Только после этого отпустить складку.

Инъекции обычных инсулинов короткого действия или смешанных инсулинов делаются за 20–30 минут до еды, ультракороткие аналоги инсулина и готовые смеси на их основе при нормальном уровне гликемии могут быть введены непосредственно перед приемом пищи.

Инсулиновые шприцы

Рекомендуется использование пластиковых шприцев со встроенной иглой. Это устраняет так называемое "мертвое пространство", в котором в обычном шприце со съемной иглой после инъекции остается некоторое количество раствора; таким образом при каждом введении теряется определенное количество препарата. Желательно, чтобы цена деления инсулинового шприца была не более 1 ЕД.

Последовательность действий при наборе инсулина с помощью шприца следующая:

1. Подготовить флакон с инсулином и шприц.

Если нужно ввести инсулин продленного действия, хорошо перемешать его (покатать флакон между ладонями до тех по, пока раствор не станет равномерно мутным).

Набрать в шприц столько воздуха, сколько единиц инсулина необходимо будет набрать позже.

Ввести воздух во флакон.

Вначале набрать в шприц немного больше инсулина, чем нужно. Это делают для того, чтобы легче было удалить пузырьки воздуха, попавшие в шприц. Для этого слегка постучать по корпусу шприца и выпустить из него лишнее количество инсулина вместе с воздухом обратно во флакон.

Шприц-ручка

Значительно облегчает инъекцию инсулина использование современных шприц-ручек. Они позволяют больному достичь определенного удобства в жизни, поскольку отпадает необходимость носить с собой флакон с инсулином и набирать его обычным шприцем. В шприц-ручку заранее вставлен специальный флакон с инсулином-картридж (Пенфилл). Для того чтобы перемешать перед инъекцией НПХ-инсулин или комбинированный инсулин нужно сделать 10–12 поворотов шприц-ручки на 180° (тогда шарик, находящийся внутри картриджа Пенфилл, равномерно перемешает инсулин). Наборным кольцом устанавливается необходимая доза в окошке корпуса. Введя иглу под кожу так, как было описано выше, нужно нажать кнопку до конца, через 7–10 секунд вынуть иглу.

Существуют одноразовые шприц-ручки, уже заполненные инсулином, например, Флекс Пен. Таким образом, отпадает необходимость менять картриджи, что облегчает обучение пользованию такой шприц-ручкой.

Места инъекции инсулина

Для инъекции инсулина используются несколько областей тела: передняя поверхность живота, передне-наружная поверхность бедер, наружная поверхность плеч, ягодицы. Делать инъекции самому себе в плечи не рекомендуется, так как невозможно собрать складку, а значит, увеличивается риск внутримышечного попадания. Следует знать, что инсулин из различных областей тела всасывается с различной скоростью – быстрее всего из областей живота, поэтому перед приемом пищи рекомендуется вводить инсулин короткого действия в эту область. Инъекции пролонгированных препаратов инсулина можно делать в бедра или ягодицы. Смена мест инъекций должна быть одинаковой каждый день, в противном случае это может привести к колебанию уровня гликемии.

Следует следить за тем, чтобы в местах инъекции не появлялись изменения – липодистрофии, которые ухудшают всасывание инсулина. Для этого необходимо чередовать места инъекции, а также отступать от места предыдущей инъекции не менее чем на 2 см. С этой же целью необходимо чаще менять шприцы или иглы для шприц-ручек (в идеале – после каждой инъекции). Повторное и многократное использование инсулиновой иглы ведет к повреждению ее острия и стиранию смазочного покрытия, что увеличивает болезненность ощущения и дискомфорт, может быть причиной местного кровоизлияния.

Однако главный риск, связанный с многократным использованием иглы, – это микротравматизация ткани. Дело в том, что при повторном использовании иглы ее острие изгибается, приобретая форму крючка, что хорошо видно при микроскопии. При удалении иглы после введения инсулина этот крючок разрывает ткань, вызывая микротравму. Это и способствует образованию у ряда больных выступающего уплотнения (плюс-ткань) в местах инъекций инсулина. Кроме того, что липодистрофические уплотнения вызывают косметический дефект, они могут иметь серьезные медицинские последствия. Часто больные продолжают вводить инсулин в эти уплотнения в силу того, что инъекции в этих местах менее болезненны, но всасывание инсулина из этих мест неравномерно, в результате чего может страдать контроль гликемии.

Учитывая важность вышеперечисленных моментов, врачам следует периодически проверять средства введения инсулина, технику инъекции и состояние мест инъекции у каждого больного.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

9.9. ОСЛОЖНЕНИЯ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

К осложнениям инсулинотерапии относят гипогликемию, инсулинорезистентность, хроническую передозировку инсулина, липодистрофию, аллергию к инсулину, инсулиновые отеки.

Инсулинорезистентность

В нормальном организме человека за сутки вырабатывается поджелудочной железой 30–40 ЕД инсулина. Большинство диабетологов считают инсулинорезистентностью более высокие дозы инсулина которые превышают 2 ЕД/кг массы тела. Различают острую (временную) и хроническую (длительную) инсулинорезистентность. При острой инсулинорезистентности потребность в инсулине увеличивается быстро и столь же быстро восстанавливается. Острая инсулинорезистентность наблюдается при инфекционных заболеваниях, оперативных вмешательствах, тяжелом кетоацидозе.

Хроническая форма инсулинорезистентности наблюдается у боьных СД в течение многих месяцев и лет. Тяжелая форма инсулинорезистентности характерна для генетически обусловленной нечувствительности к инсулину, для липоатрофического СД.

Инсулинорезистентность часто наблюдается при сочетании СД с эндокринными заболеваниями, сопровождающимися гиперпродукцией контринсулярных гормонов. Снижение чувствительности периферических тканей к экзогенному инсулину у больных СД может быть связано с изменением количества и качества рецепторов к инсулину. Повышенное содержание свободных жирных кислот, бета-липопротеидов, лептинов является важной причиной развития инсулинорезистентности.

У больных СД 2 типа, особенно с ожирением, отмечается выраженная резистентность к экзогенному инсулину. Важную роль в развитии инсулинорезистентности при СД 2 типа играет активация глюконеогенеза печенью. Особое значение в патогенезе хронической инсулинорезистентности занимают иммунологические факторы. У этих больных наблюдается увеличение количества антител к инсулину и циркулирующих иммунных комплексов. Наименьшей иммуногенностью обладают высокоочищенные человеческие инсулины.

В связи с различными механизмами развития инсулинорезистентности лечение его должно быть дифференцированно.

Важным условием борьбы с инсулинорезистентностью является строгое выполнение диетических рекомендаций. Особенно у лиц с ожирением, у которых нормализация или значительное понижение массы тела приводит к устранению инсулинорезистентности или значительному снижению дозы экзогенного инсулина. Следующим важным мероприятием является компенсация СД. Больного целесообразно перевести на интенсифицированную инсулинотерапию. С наступлением стойкой компенсации диабета чувствительность к инсулину может восстанавливаться вследствие снятия глюкозотоксичности. При высоком титре циркулирующих антител целесообразна инсулинотерапия высокоочищенными человеческими инсулинами и аналоговыми инсулинами. У некоторых больных с нетяжелой инсулинорезистентностью лечебный эффект достигается при сочетании инсулина с бигуанидами.

Хроническая передозировка инсулина (синдром Сомоджи)

В основе этого синдрома лежит повышение уровня глюкозы в крови после гипогликемической реакции. В ответ на гипогликемию активируются контрегуляторные механизмы, происходит выброс катехоламинов, кортизола, СТГ, глюкагона с последующим увеличением выброса глюкозы печенью, что выводит организм из гипогликемического состояния. Однако при этом после гипогликемии часто регистрируется гипергликемия. Гипогликемия ночью может оставаться незамеченной. При этом натощак поле предыдущей гипогликемии регистрируется высокий уровень глюкозы крови. На основании этих данных возможно ошибочное увеличение дозы инсулина, что ухудшает состояние больного. Такой порочный круг приводит к хронической передозировке инсулина, сопровождающейся дестабилизацией течения заболевания.

Клинически у больных наблюдаются внезапные приступы слабости, головокружения, исчезающие после приёма пищи. Иногда головная боль может быть единственным симптомом гипогликемии. Ночные гипогликемии сопровождаются нарушениями сна, кошмарными сновидениями, потливостью, головной болью, разбитостью после пробуждения. Часты неустойчивость настроения, раздражительность, депрессия, слезливость, у детей и подростков агрессивность, негативизм, отказ от еды. Важным симптомом является то, что несмотря на постоянную декомпенсацию СД больные не худеет, а некоторые даже прибавляют в весе.

Синдром Сомоджи следует дифференцировать с феноменом «утренней зари», характеризующимся подъемом уровня гликемии в предутренние часы (04.00–06.00). Последний связан с суточным ритмом секреции контринсулярных гормонов (СТГ, адреналин, глюкагон, кортизол). В отличие от синдрома Сомоджи, при феномене «утренней зари» ночной гипогликемии не бывает. Лечение хронической передозировки инсулина заключается в коррекции дозы инсулина, наиболее оптимально использование интенсифицированной инсулинотерапии.

Инсулиновые липодистрофии

Инсулиновые липодистрофии проявляются в виде атрофии (атрофическая форма) или гипертрофии (гипертрофическая форма) подкожной жировой клетчатки в местах введения инсулина. В основе развития липодистрофий зачастую лежат нейродистрофические нарушения в зоне инъекций, обусловленные влиянием механических, физико-химических и термических раздражителей, связанных с нарушением процедуры инъекций и свойствами применяемого инсулина. Определенную роль в генезе липодистрофий отводят иммунологическим факторам, зависящим от качества инсулина. Значительно меньше случаев липодистрофий при использовании высокоочищенных человеческих инсулинов. Проявления липодистрофии, кроме косметического дефекта, сопровождаются нарушением всасывания инсулина, что может вести к декомпенсации СД.

Профилактика и лечение при инсулиновых липодистрофиях направлены на уменьшение факторов, способствующих их возникновению. Необходимо использовать инсулин только комнатной температуры. Обязательно смена мест введения инсулина, что предполагает инъекцию в один и тот же участок тела не чаще одного раза в 2 месяца. Инъекцию следует делать острыми, тонкими, атравматичными иглами. Иногда просто смена места инъекций инсулина приводит к исчезновению липодистрофий. При выполнении правил техники инъекций и ис-

пользовании человеческих или аналоговых инсулинов липодистрофии практически не развиваются.

Аллергия к инсулину

Аллергические реакции на инсулин могут быть местными и общими. Эти реакции развиваются как на сам инсулин, так и на примеси, находящиеся в препарате, в том числе пролонгаторы, консерванты и стабилизаторы. В типичных случаях через 3–6 часов после введения инсулина на месте инъекции начинается зуд, появляется краснота, отек и уплотнение диаметром 1–3 см. Через 18–24 часа кожная реакция достигает максимума и сохраняется в течение нескольких дней. При кожных реакциях рекомендуется выжидательная тактика. Если неприятное ощущение не слишком беспокоит больного, лечение не требуется, поскольку проявления кожной реакции пройдут самостоятельно. Избавиться от кожной реакции часто удаётся путем смены инсулина.

Системная аллергическая реакция чаще возникает после длительных перерывов в инсулинотерапии. Системная аллергическая реакция на инсулин обычно возникает через 1–2 недели после возобновления инсулинотерапии. Первое и важное проявление – местная аллергическая реакция немедленного типа, заметная уже через 30–60 минут после инъекции инсулина. Постепенно реакция усиливается и захватывает все большую площадь вокруг места инъекций. Примерно у половины больных вскоре развивается генерализованная крапивница, в некоторых случаях отек Квинке или даже анафилактический шок. У больных с системными аллергическими реакциями на инсулин выявляется большое количество IgE. После десенсибилизации титр IgE снижается очень быстро (за несколько дней), а после отмены инсулина – очень медленно (в течении нескольких месяцев).

При развитии аллергической реакции на определенный препарат инсулина его нужно отменить и перевести больного на наименее иммунногенные препараты инсулина. Это человеческий инсулин короткого действия или аналоговый инсулин ультракороткого действия. Поскольку и местные, и системные аллергические реакции замедленного типа – это реакции на сам инсулин, от них почти никогда не удается избавиться путем назначения высокоочищенных и чистых препаратов. Для лечения этих состояний используется метод десенсибилизации малыми дозами инсулина.

Десенсибилизацию проводят следующим образом. Через небольшие интервалы времени больному вводят очень маленькие, но постепенно увеличивающиеся дозы инсулина. Эти малые дозы инсулина связываются с IgE, фиксированными на поверхности тучных клеток и базофилов, и вызывают их дегрануляцию, однако количество гистамина и других медиаторов, которые при этом высвобождаются, недостаточно, чтобы вызвать клинически выраженную аллергическую реакцию.

Для проведения десенсибилизации инсулин разводят изотоническим раствором натрия хлорида так, чтобы 0, 1мл раствора его содержало 0, 001 ЕД. Для этого 4 ЕД разбавляют в 40 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекций; 1 мл полученного раствора разводят в 9 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекций. Начинают вводить с 0, 1 мл внутрикожно в область предплечья, через каждые 30 минут введение повторяют, удваивая концентрацию – 0, 002, затем 0, 004 и 08 ЕД. На второй день вводят 0, 01,0, 02, 0, 04 и 0, 08 ЕД, на 3-й и 4-й день 0, 25, 0, 5, 1 и 2 ЕД.

При сохранении аллергических проявлений на 2 день дозу не увеличивают, повторно вводят инсулин прежней дозировки. Для сорбции антиинсулиновых антител используют также кипяченый инсулин. Перед использованием флакон инсулина кипятят на водяной бане в течение 5 минут. При выраженной реакции можно начинать введением инсулина с малых доз как описано выше. Кипяченый инсулин не будет проявлять гормонального действия, он будет медленно всасываться, и в месте введения создастся депо инсулина для привлечения и сорбции антител. В дальнейшем кипяченый инсулин постепенно заменяют обычным. Одновременно проводят десенсибилизирующую терапию.

Инсулиновые отеки

Изредка у больных с длительной декомпенсацией диабета после начала инсулинотерапии возникает местный или генерализованный отек. Инсулиновый отек обычно проходит без лечения за несколько недель, иногда за месяц. Чтобы ускорить рассасывание отека, можно назначать небольшие дозы диуретиков, а при стойком отеке – небольшую дозу эфедрина. Считается, что инсулиновый отек обусловлен увеличением реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах под действием избытка инсулина. Инсулиновые отеки чаще наблюдаются у больных с декомпенсированным сахарным диабетом.

Нарушение рефракции

Связанное с началом инсулинотерапии снижение уровня гликемии, а также резкие колебания содержания глюкозы в крови при СД могут вызывать преходящие нарушения рефракции. Это объясняется изменением физических свойств хрусталика вследствие задержки воды в нем. Это осложнение инсулинотерапии не требует лечения и проходит после нормализации обмена веществ и адекватной инсулинотерапии.

9.10. ОБУЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

В настоящее время благодаря развитию эффективных методов диагностики и лечения большинство хронических заболеваний, хотя и нельзя полностью излечить, можно надежно контролировать и обеспечивать профилактику осложнений. Полноценное и своевременное применение этих мер существенно продлевает жизнь больных, а также повышает ее качество.

Однако успешно лечить хроническое заболевание, даже с максимальным использованием арсенала современной медицины, но без активного участия пациента не представляется возможным. На примере СД можно видеть, что результаты лечения этого заболевания всегда зависят от поведения больного. Ведь именно он должен изо дня в день выполнять рекомендации врача, а это требует не только согласия с ними, но и определенных знаний и навыков, а также, с учетом меняющихся обстоятельств жизни (разные условия питания, поездки, сопутствующие заболевания и т.д.), – принятия самостоятельных решений медицинского характера. Такое владение навыками контроля и лечения своего заболевания требует специальной подготовки с участием медика- профессионала, которую собственно и называют обучением больных.

В настоящее время обучению больных самоконтролю уделяется большое внимание. Обучение больных является полноправным компонентом лечебного процесса. Цель обучения – формирование мотивации и новых психологических

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

установок с тем, чтобы больные смогли взять на себя большую часть ответственности за грамотное лечение своего заболевания.

Обучение может проводиться в индивидуальном порядке и в группах. Оптимальное количество больных в группе 5–7. Исследование показывает, что только обучение больного в «школе самоконтроля» и выполнение им всех рекомендаций способствует снижению уровня гликированного гемоглобина на 0, 9–1,5%. Базой обучения может быть как стационар, так и поликлиника, специализированный санаторий.

Методологической основой обучения являются специально разрабатываемые структурированные программы. Структура программ подразумевает четкую регламентацию объема и определенную последовательность изложения. Для каждого раздела формулируются учебные цели и оговаривается необходимый набор наглядных материалов, а также педагогических приемов, направленных на усвоение, повторение и закрепление знаний и навыков.

Программа разрабатывается специалистами эндокринологами, она является универсальной моделью, адаптированной к условиям конкретного региона или медицинского учреждения. В процессе такой адаптации не должны возникать противоречия с рекомендациями ВОЗ и отечественными стандартами терапии СД.

Обучающая программа адресована конкретному контингенту больных. Обучение проводится по структурировнным программам отдельно для следующих категорий больных:

Больные с СД 1 типа;

Больные с СД 2 типа на диете и пероральных препаратах;

Больные с СД 2 типа, получающие инсулин;

Дети и подростки, больные СД и их родственники;

Беременные, больные СД.

Обучение не является изолированной частью медицинской помощи, оно должно проводиться при каждом контакте больного с лечащим врачом. Таким образом, обучение не должно ограничиваться традиционным курсовым лечением больного в стационаре. Оно должно охватывать всю систему поликлинического ведения больного.

Самоконтроль гликемии

Самоконтроль при СД в широком смысле – это оценка пациентами (специально подготовленными в процессе обучения) своих субъективных ощущений, показателей сахара крови и других важных параметров, а также режима питания и физической активности с целью принятия самостоятельных решений в различных жизненных ситуациях. Однако чаще термин «самоконтроль» используют в более узком смысле – для обозначения самостоятельного определения больными уровня глюкозы в крови (и гораздо реже в настоящее время в моче).

С помощью современных методов экспресс-анализа больные самостоятельно могут оценить важнейшие параметры обмена веществ с точностью, близкой к лабораторной. Поскольку эти показатели определяются в повседневных, привычных больному условиях, они имеют большую ценность для назначения оптимального лечения по сравнению с так называемыми гликемическими «профилями», полученными в стационаре или поликлинике.

Следует понимать, что смысл самоконтроля – не только регулярная проверка показателей гликемии, но и адекватная оценка результатов, самостоятельная



Нолипрел® Би-форте

ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Товар сертифицирован

Информация для специалистов



НОЛИПРЕЛ Би-форте.

Состав: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит Периндоприла аргинина 10 мг; индапамида 2,5 мг.

Показания к применению. Лечение гипертензии в случае, когда необходимо лечение периндоприлом аргинином 10 мг и индапамидом 2,5 мг.

Дозировка и способ применения: Обычная доза составляет одну таблетку в день.

Побочные эффекты. Следует немедленно прекратить прием данного медицинского препарата при наступлении одного из следующих состояний: отек лица, губ, рта, языка или горла, трудно дышать, сильно кружится голова или наступает потеря сознания, брадикардия или аритмия. Распространенные: головная боль, ощущение головокружения, вертиго, ощущение пощипывания и покалывания, нарушения зрения, тиннитус, легкое головокружение, кашель, одышка, нарушения пищеварения (тошнота, боль в эпигастрии, анорексия, рвота, боль в животе, нарушения вкусовых ощущений, сухость во рту, диспепсия или затрудненное пищеварение, диарея, запор), аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), судороги, ощущение усталости.

Противопоказания. Аллергия на периндоприл, любой другой ингибитор АПФ, индапамид, один из сульфонамидов или любой другой компонент препарата, тяжелое заболевание печени или печеночная энцефалопатия, серьезное нарушение функции почек или диализ, слишком низкий или слишком высокий уровень калия в крови, подозрение на нелеченую декомпенсированную сердечную недостаточность, беременность, кормление грудью, диабет или нарушение функции почек и совместный прием с препаратами, содержащими алискирен.

Взаимодействие с другими препаратами. Избегать одновременного назначения со препаратами: литий, калийсберегающие диуретики, другие препараты для лечения АГ, алискирен, прокаинамид, аллопуринол, терфенадин или астемизол, кортикостероиды, иммунодепрессанты, препараты, назначаемые для лечения рака, эритромицин (инъекции), галофантрин, пентамидин, инъекционные препараты золота, винкамин, бепридил, сультоприд, антиаритмические препараты, дигоксин или другие сердечные гликозиды, баклофен, инсулин или метформин, кальций, включая кальцийсодержащие добавки, стимулирующие слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, высокие дозы салицилатов, амфотерицин В, инъекции (для лечения серьезных грибковых заболеваний), трициклические антидепрессанты, нейролептики, тетракозактид.

Передозировка. Наиболее вероятно появление симптомов артериальной гипотензии.

Производитель: Servier (Ireland) Industries Ltd / Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд Arklow - Co. Wicklow - Ireland - ИРЛАНДИЯ

Регистрационное удостоверение: DV/X 03029/05/17 от 19.05.2017

За дополнительной информацией обращаться по адресу: Республика Узбекистан, 100031, г.Ташкент, ул. Афросиаб, 4 А. Тел: (+99871) 140 79 97, (+99871) 140 79 77 Представительство компании «Les Laboratoires Servier»

www.servier.com

ВСЕГО 1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

коррекция лечения и планирование определенных действий, если результаты самоконтроля неудовлетворительны.

Определение уровня гликемии один раз в две недели – месяц и только натощак является абсолютно недостаточным. Даже если показатели укладываются в удовлетворительные пределы, такой контроль не отражает изменяющейся день ото дня картины; к тому же полностью отсутствует информация об уровне гликемии в течение дня.

Частота самоконтроля зависит от типа СД, состояния компенсации, сопутствующих заболеваний и может варьировать от 3 и более раз в день. Средства самоконтроля гликемии представляют собой специальные тест-полоски, на которые наносится кровь. Для определения глюкозы крови больные могут оценивать показания тест-полосок как визуально глазами, путем сравнения со шкалой эталоном, так и вставляя в приборы – глюкометры.

Глюкометры – это портативные приборы для определения уровня глюкозы крови, они обладают рядом преимуществ по сравнению с визуальными полосками: быстрота работы (от 5 секунд до 1 минуты), нет необходимости стирать кровь, результаты не зависят от освещенности и зрения человека, используемая капля крови может быть очень маленькой, имеется электронная память, в которую автоматически записываются результаты измерения и т.д. Результаты самоконтроля заносятся в специальный дневник больного. При каждом посещении врача больному следует показывать ему дневник самоконтроля и обсуждать возникающие проблемы. Каждый пациент со своим врачом должен определить свои индивидуализированные цели лечения и по мере возможности стремиться к их достижению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007й., 90б.
3. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
4. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
6. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
8. Дедов И.И., Шестакова М.А. Сахарный диабет. Руководство для врачей. М. Универсум Паблишинг, 2003
9. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н., Сакало Е.А. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом. Киев, Здоровье, 2000г. 246стр.
10. Исмаилов С.И., Акбаров З.С. и др. Сахарный диабет в Узбекистане. VIII Саммит руководителей Восточно-Европейских диабетических ассоциаций «Единство во благо», 2010 г.
11. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
12. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

13. Климонт А.Л., Бест Ф., Лауритцен. Аналоги инсулина. Рекомендации по лечению сахарного диабета у взрослых. М. 2004.
14. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
15. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.
16. Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет 2 типа. Руководство для пациентов. М. ГУП. Медицина для вас. 2007.
17. Э.Питерс-Хармел, Р.Матур. Сахарный диабет диагностика и лечение. Перевод с английского. 2008г.
18. Alberti K. G. M. M., Zimmet P. Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation //Diabetic medicine. – 1998. – Т. 15. – №. 7. – С. 539–553.
19. American Diabetes Association et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes care. – 2010. – Т. 33. – №. Supplement 1. – С. S62-S69.
20. Boney C. M. et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus //Pediatrics. – 2005. – Т. 115. – №. 3. – С. e290-e296.
21. Brunton L. L., Chabner B., Knollmann B. C. (ed.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. – New York : McGraw-Hill Medical, 2011. – Т. 12.
22. Chiasson J. L. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial //The Lancet. – 2002. – Т. 359. – №. 9323. – С. 2072–2077.
23. Davies J. E. The pharmacological basis of therapeutics. – 2007.
24. DeFronzo R. A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus //Annals of internal medicine. – 1999. – Т. 131. – №. 4. – С. 281–303.
25. DeWitt D. E., Hirsch I. B. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review //Jama. – 2003. – Т. 289. – №. 17. – С. 2254–2264.
26. Diabetes Prevention Program Research Group et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin //N Engl j Med. – 2002. – Т. 2002. – №. 346. – С. 393–403.
27. Garber A. J. et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 // Endocrine Practice. – 2015. – Т. 21. – №. 4. – С. 438–447.
28. Genuth S. et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus //Diabetes care. – 2003. – Т. 26. – №. 11. – С. 3160–3168.
29. Saltiel A. R., Olefsky J. M. Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes //Diabetes. – 1996. – Т. 45. – №. 12. – С. 1661–1669.
30. Schernthaner G. et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients //European journal of clinical investigation. – 2004. – Т. 34. – №. 8. – С. 535–542.
31. Tuomilehto J. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 344. – №. 18. – С. 1343–1350.
32. Turner R. C. et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49) // Jama. – 1999. – Т. 281. – №. 21. – С. 2005–2012.
33. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) //The Lancet. – 1998. – Т. 352. – №. 9131. – С. 854–865.
34. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones //New England Journal of Medicine. – 2004. – Т. 351. – №. 11. – С. 1106–1118.

9.11. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Классификация и определение

Нарушения углеводного обмена, встречающиеся во время беременности, делятся на две большие группы: предгестационный сахарный диабет (ПГСД) и гестационный сахарный диабет (ГСД). Согласно этиологической классификации СД, в первую группу входят СД типа 1, СД типа 2 и другие типы СД, выявленные до наступления беременности, а во вторую – собственно ГСД – это гипергликемии, впервые возникшие во время беременности, но не соответствующие критериям "манифестного" СД.

ГСД патогенетически близок к СД 2 типа. Его развитие связывают с тем, что инсулинорезистентность, развивающаяся при беременности, и следовательно, повышенная потребность в инсулине в силу индивидуальных особенностей превышает функциональную способность бета клеток поджелудочной железы. Принципиальная особенность ГСД состоит в том, что после родов, с возвращением гормональных и метаболических взаимоотношений к исходному уровню, он, как правило, проходит. Обычно ГСД поддается диетотерапии. Реже он развивается как СД 1 типа и тогда требует лечения инсулином.

Эпидемиология

Установлено, что примерно 0, 2–0, 3% от общего числа всех беременностей протекает на фоне СД. Из 1000 беременностей 2,1 – 5, 0 случаев приходится на СД 1 типа, 0,53 – 1,25 случаев на СД 2 типа, 1,5–12,3 случаев приходится на ГСД. Распространенность ГСД колеблется от 0,1% до 14% и различна в разных странах и этнических группах. В странах третьего мира к началу нового тысячелетия 15 млн. женщин, больных диабетом, находятся в репродуктивном возрасте.

Обмен веществ и состояние эндокринной системы при нормальной беременности

Беременность сопровождается существенными сдвигами в метаболизме глюкозы и прочих источников энергии, а также изменениями секреции инсулина и других гормонов, участвующих в регуляции обмена веществ. Уровни жирных кислот, триглицеридов и кетоновых тел оказываются повышенными, а аминокислот, глюкозы – сниженными. Обмен веществ в организме беременной женщины часто сравнивают с обменом веществ при голодании. Голодание в течение 8–12 часов у беременной может привести к выраженной гипогликемии с ацетонурией. Высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также увеличение образования кортизола корой надпочечников приводят при беременности к физиологической инсулинорезистентности.

Беременность, развившаяся на фоне СД, сопровождается риском для здоровья матери и плода. Риск для матери:

- Прогрессирование сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ИБС);
- Более частое развитие гипогликемии, кетоацидоза;
- Более частые осложнения беременности (поздний гестоз, инфекция, многоводие).

Риск для плода:

- Высокая перинатальная смертность;
- Врожденные пороки развития;

- Неонатальные осложнения;
- Риск развития СД 1 типа в течение жизни: около 3% при СД 1 типа у матери, около 5% при СД 1 типа у отца, более 30% при СД 1 типа у обоих родителей.

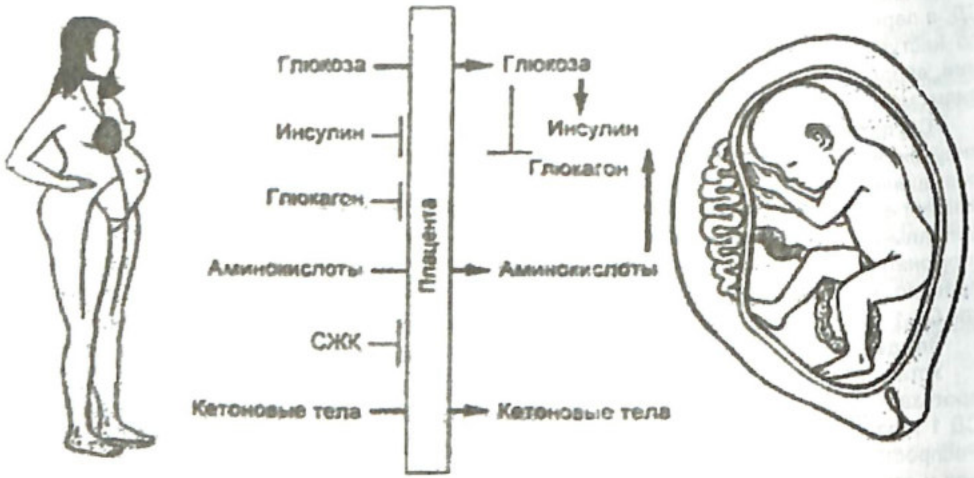


Рис. 9.11.1. Обмен субстратами и гормоном между матерью и плодом при нормально текущей беременности

Однако качественная компенсация СД может уменьшить или нивелировать показания для прерывания беременности.

Беременность должна планироваться лучше в молодом возрасте и при небольшой длительности заболевания, когда риск развития осложнений самый низкий.

Планирование беременности.

При СД беременность должна планироваться. Эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будет проведено надлежащее обследование и подготовка к беременности:

- Обучение в Школе Диабета;
- Информирование пациентки с СД о возможном риске для матери и плода;
- Достижение идеальной компенсации за 3–4 месяца до зачатия:
- Глюкоза плазмы натощак/ перед едой до 6, 1 ммоль/л,
- Глюкоза плазмы через 2 часа после еды – до 7, 8 ммоль/л;
- НвА1с ≤ 6, 0%;
- Контроль АД (не более 130/80 мм рт.ст.), при артериальной гипертензии – антигипертензивная терапия (отмена ингибиторов АПФ до прекращения применения контрацепции);
- Определение уровня ТТГ и свободного Т4 + АТ к ТПО у пациенток с СД 1 типа (повышен риск заболеваний щитовидной железы);

- Фолиевая кислота 500 мкг в сутки, йодид калия 150 мкг в сутки при отсутствии противопоказаний;
- Лечение ретинопатии;
- Лечение нефропатии;
- Отказ от курения.

Зачатие не желательно:

- уровень HbA1c>7%;
- тяжелая нефропатия с уровнем креатинина сыворотки >120 мкмоль./л, клиренсом креатинина менее 50 мл/мин, суточной протеинурией ≥3,0, неконтролируемой артериальной гипертензией;
- пролиферативная ретинопатия и макулопатии до проведения лазерфотокоагуляции сетчатки.
- наличие острых и обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (туберкулез, пиелонефрит и т.д.).

Ведение беременности у больных с прегестационным СД

При нормальной беременности у здоровой женщины глюкоза в плазме натощак колеблется между 3,1 и 3, 8 ммоль/л, а через 1 час не выше 6, 7 ммоль/л. Содержание HbA1c при беременности понижено до 3, 8–4, 5% (при норме 4, 4–6, 1%). Это связано с низким уровнем глюкозы в крови и ускоренным разрушением эритроцитов.

Исходя из вышеизложенного целями лечения любых вариантов СД при беременности являются нижеследующие.

Целевые уровни гликемии при лечении любых вариантов СД при беременности

Время проведения исследования	Уровень глюкозы в крови ммоль/л
Гликемия натощак	<5, 5 ммоль/л
Гликемия через 1 час после еды	<7, 2 ммоль/л
Уровень HbA1c ежемесячный контроль	≤ 6%

Эти цели лечения при СД1 типа достигаются продолжением инсулинотерапии с ее интенсификацией. При коррекции режима лечения ориентируются на уровень глюкозы в крови. При СД 2 типа отменяют пероральные сахароснижающие препараты. Предпочтительный способ лечения – диетотерапия. Если она не эффективна, назначают инсулинотерапию.

- Необходимо придерживаться адекватной диеты: питание с достаточным количеством углеводов для предупреждения «голодного кетоза».
- Использование препаратов инсулина человека короткой и средней продолжительности действия, аналогов инсулина ультракороткого действия. Любые пероральные сахароснижающие вещества противопоказаны. Оптимальный вариант – интенсивная инсулинотерапия.
- Суточная потребность в инсулине во второй половине беременности может резко увеличиваться вплоть до 2–3 раз в сравнении с исходной потребностью до беременности.
- Ежедневный контроль гликемии с помощью глюкометра: не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 час после приемов пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 часов).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- Контроль кетонурии, особенно при раннем гестозе и после 28–30 недели беременности (повышение потребности в инсулине и риска диабетического кетоацидоза).
- Контроль НвА1с не реже 1 раза в триместр (еще лучше ежемесячно).
- Фолиевая кислота 500 мкгв сутки до 12 недели включительно – при отсутствии противопоказаний.
- Осмотр офтальмолога (глазное дно с расширением зрачка) – 1 раз в триместр, при развитии пролиферативной ДР или выраженном ухудшении препролиферативной ДР – безотлагательная лазеркоагуляция.
- Наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или диабетолога (измерение массы тела, АД, общий анализ мочи, анализ мочи на микроальбуминурию) – до 34 недель беременности – каждые 2 недели, после 34 недель – еженедельно.
- Антибактериальная терапия при выявлении инфекции мочевыводящих путей (пенициллины в Ітриместре, пенициллины или цефалоспорины – во ІІи ІІІтриместрах).
- Антенатальная оценка состояния плода (УЗИ, КТГ по назначению акушера-гинеколога).

Во время беременности противопоказаны:

- любые таблетированные сахароснижающие препараты;
- ингибиторы АПФ и БРА;
- ганглиоблокаторы;
- антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, макролиды и др.);
- статины.

Антигипертензивная терапия во время беременности:

Препарат выбора – метилдопа, при недостаточной эффективности метилдопы могут назначаться:

Блокаторы кальциевых блокаторов;

β_1–селективные адреноблокаторы;

Диуретики – по строгим показаниям (олигурия, отек легких, сердечная недостаточность).

Ведение родов при прегестационном СД.

- Плановая госпитализация.
- Оптимальный срок родоразрешения – 38–40 недель.
- Оптимальный метод родоразрешения – роды через естественные родовые пути с тщательным контролем гликемии во время (ежечасно) и после родов.
- Показания к операции кесарева сечения: общепринятые в акушерстве, наличие выраженных или прогрессирующих осложнений диабета и беременности, тазовое предлежание.

Перед запланированным родоразрешением через естественные родовые пути или перед плановым кесаревым сечением больная СД с утра не должна принимать пищу и сделать лишь половину утренней дозы инсулина средней продолжительности действия вместе с очень небольшим количеством инсулина короткого действия. Во время родов уровень глюкозы в крови должен быть в пределах 4, 4 –5, 5ммоль/л. Чтобы поддержать этот уровень гликемии, проводят внутривенные инфузии 5% глюкозы и инсулина короткого действия. Скорость инфузии глюкозы – 7, 5–10 г/ч; скорость инфузии инсулина – 0,5–1 ЕД/ч. Надо помнить, что во время родов чувствительность к инсулину резко повышается. Поэтому в раннем послеродовом периоде нельзя вводить большие дозы инсулина.

Ведение послеродового периода при прегестационном СД.

- Адаптация доз инсулина с учетом быстрого снижения потребности уже в первые сутки после родов с момента рождения плаценты (на 50% и более, возвращение к исходным дозам до беременности).
- Грудное вскармливание (предупредить о возможном развитии гипогликемии у матери).
- Эффективная контрацепция в течение как минимум 1,5 лет.

Гестационный сахарный диабет

ГСД – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД.

Таблица 9.11.1

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД

ГСД при первичном обращении в перинатальный центр		
Глюкоза венозной плазмы[1,2]	ммоль/л	мг/дл
Натощак	≥5, 1, но <7, 0	≥92, но <126
ГСД, пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с 75 г глюкозы		
Глюкоза венозной плазмы[3]	ммоль/л	мг/дл
Через 1 час	≥10,0	≥180
Через 2 часа	≥8, 5	≥153

[1] *Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.*

[2] *На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы венозной плазмы).*

[3] *По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке, третье измерение не требуется.*

Таблица 9.11.2

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности

Манифестный (впервые выявленный) СД у беременных[1]	
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7, 0 ммоль/л (126 мг/дл)
HbA_{1C}	≥6, 5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11, 1 ммоль/л (200 мг/дл)

[1] *Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установ-*

ления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявлениями манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа и т.д.

[2] HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study).

Если глюкоза венозной плазмы натощак <5, 1 ммоль/л и через 1 час в ходе перорального ПГТТ <10,0 ммоль/л, а через 2 часа.7, 8 ммоль/л и <8, 5 ммоль/л (что соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных), то для беременных это будет вариантом нормы.

Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

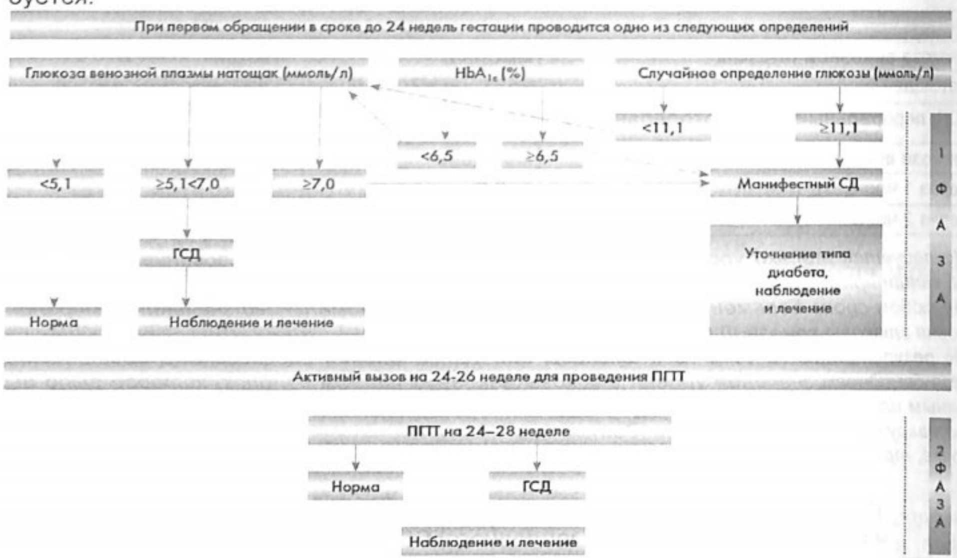


Рис. 9.11.1. Алгоритм диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности.

Диагностика нарушения углеводного обмена во время беременности.

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в 2 фазы.

1 ФАЗА – проводится при первом обращении беременной к врачу.

При первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке до 24 недель в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований:

- глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов);
- HbA1c с использованием метода определения, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Study);
- глюкоза венозной плазмы в любое время дня вне зависимости от приема пищи.

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, уточняется его тип в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, и больная немедленно передается для дальнейшего ведения эндокринологу.

Если уровень HbA1c<6, 5% или случайно определенный уровень глюкозы плазмы <11, 1, то проводится определение глюкозы венозной плазмы натощак: при уровне глюкозы венозной плазмы натощак ≥5, 1 ммоль/л, но <7, 0 ммоль/л устанавливается диагноз ГСД.

2 ФАЗА – проводится на 24–28-й неделе беременности.

Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится ПГТТ с 75 г глюкозы. Оптимальным временем для проведения ПГТТ, по мнению экспертов, считается срок 24–26 недель. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г глюкозы может быть проведен вплоть до 32 недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным УЗ-таблиц внутриутробного роста.75 перцентиля, УЗ-признаки диабетической фетопатии).

Правила проведения ПГТТ

ПГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности.

Интерпретация результатов ПГТТ может проводиться врачом любой специальности: акушером, гинекологом, терапевтом, врачом общей практики, эндокринологом.

Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8–14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30–50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы, β-адреномиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста.

ПГТТ не проводится:

- при раннем токсикозе беременных (рвота, тошнота);
- при необходимости соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);
- на фоне острого воспалительного или инфекционного заболевания;
- при обострении хронического панкреатита или наличии демпинг-синдрома (синдром резецированного желудка).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови) как ингибитор энолазы для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее ближайших 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

Этапы выполнения теста:

1-й этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно, т.к. при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.

2-й этап. При продолжении теста пациентка должна в течение 5 минут выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворенной в 250–300 мл теплой (37–40°С) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

3-й этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращается.

Пример формулировки диагноза:

Гестационный сахарный диабет (на инсулинотерапии).

Ведение и лечение беременных с ГСД.

Наблюдение акушерами-гинекологами, терапевтами, врачами общей практики в течение 1–2 недель:

- диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4–6 приемов;
- дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне;
- самоконтроль выполняется пациенткой, результаты предоставляются врачу. Самоконтроль включает определение:

– гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 час после основных приемов пищи;
– кетонурии или кетонемии утром натощак;
– артериального давления;
– шевелений плода;
– массы тела;
– ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

Таблица 9.11.3

Целевые показатели самоконтроля

Глюкоза	Результат, калиброванный по плазме
Натощак	<5, 1 ммоль/л
Перед едой	<5, 1 ммоль/л
Перед сном	<5, 1 ммоль/л
В 03.00	<5, 1 ммоль/л
Через 1 час после еды	<7, 0 ммоль/л
Гипогликемии	Нет
Кетоновые тела • моче	Нет
АД	< 130/80 мм рт.ст.

При появлении кетонурии или кетонемии введение дополнительного приема углеводов (около 15 г) перед сном или в ночное время.

Показания к инсулинотерапии:

- Невозможность достижения целевых уровней гликемии (два и более нецелевых значений гликемии) в течение 1–2 недель самоконтроля.
- Наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии.

Выявление УЗ-признаков диабетической фетопатии требует немедленной коррекции питания и, при наличии возможности, проведения суточного мониторирования глюкозы (CGMS).

УЗ-признаки диабетической фетопатии:

- Крупный плод (размеры диаметра живота.75 перцентиля).
- Гепато-спленомегалия.
- Кардиомегалия/кардиопатия.
- Двуконтурность головки плода.
- Отек и утолщение подкожно-жирового слоя.
- Утолщение шейной складки.
- Впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия).

При назначении инсулинотерапии беременную совместно ведут эндокринолог/терапевт и акушер-гинеколог. Схема инсулинотерапии и тип препарата инсулина назначаются в зависимости от данных самоконтроля гликемии. Пациентка на режиме интенсифицированной инсулинотерапии должна проводить самоконтроль гликемии не менее 8 раз в день (натощак, перед едой, через 1 час после еды, перед сном, в 03.00 и при плохом самочувствии).

Пероральные сахароснижающие препараты во время беременности и грудного вскармливания противопоказаны!

Запрещается во время беременности использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации лекарственных средств и дорегистрационных клинических испытаний у беременных. Все инсулиновые препараты должны быть назначены беременным с обязательным указанием торгового наименования.

Госпитализация в стационар при выявлении ГСД или при инициации инсулинотерапии не обязательна и зависит лишь от наличия акушерских осложнений.

ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Послеродовое наблюдение и планирование последующей беременности.

После родов у всех пациенток с ГСД отменяется инсулинотерапия. В течение первых трех суток после родов необходимо обязательное измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена.

Пациентки, перенесшие ГСД, являются группой высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД2 в будущем. Следовательно, эти женщины должны находиться под постоянным контролем со стороны эндокринолога и акушера-гинеколога.

- Через 6–12 недель после родов им следует рекомендовать: при уровне глюкозы венозной плазмы натощак <7, 0 ммоль/л проведение ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, СД) в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.
- Диету, направленную на снижение массы при ее избытке.
- Расширение физической активности
- Планирование последующих беременностей.
- Информирование педиатров и подростковых врачей о необходимости контроля за состоянием углеводного обмена и профилактики СД2 у ребенка, мать которого перенесла ГСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимджанова М.Т. Эндокрин касалликлар ва хомиладорлик. Тошкент 2001 й.
2. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
3. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
5. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
7. Рахимджанова М.Т., Акбаров З.С., Исмаилов С.И, Халитова З.И., Икрамова Б.Р. Канд-ли диабетда хомиладор ва соглом фарзандли булиш хакида (Ітур кандли диабет касаллигига чалинган хомиладор аёлларга). Тошкент2009й., 50б.
8. American Diabetes Association et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes care. – 2006. – Т. 29. – №. 1. – С. S43.
9. Crowther C. A. et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 352. – №. 24. – С. 2477–2486.
10. Gokcel A. et al. Comparison of the criteria for gestational diabetes mellitus by NDDG and Carpenter and Coustan, and the outcomes of pregnancy //Journal of endocrinological investigation. – 2002. – Т. 25. – №. 4. – С. 357–361.
11. Jovanovic L., Pettitt D. J. Gestational diabetes mellitus //Jama. – 2001. – Т. 286. – №. 20. – С. 2516–2518.

12. Kerssen A., De Valk H. W., Visser G. H. A. The Continuous Glucose Monitoring System during pregnancy of women with type 1 diabetes mellitus: accuracy assessment //Diabetes technology & therapeutics. – 2004. – Т. 6. – №. 5. – С. 645–651.
13. Kim C., Newton K. M., Knopp R. H. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes A systematic review //Diabetes care. – 2002. – Т. 25. – №. 10. – С. 1862–1868.
14. Panel I. C. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes care. – 2010. – Т. 33. – №. 3. – С. 676–682.

9.12. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СД

К острым осложнениям сахарного диабета относятся такие тяжелые состояния, как диабетический кетоацидоз, гиперосмолярная кома и тяжелая гипогликемия. Раньше считалось, что диабетический кетоацидоз развивается только при сахарном диабете 1 типа, а у больных сахарным диабетом 2 типа тяжелая декомпенсация углеводного обмена приводит к гиперосмолярной коме. Время показало ошибочность этого мнения: любое из этих осложнений может развиться как при сахарном диабете 1 типа, так и при сахарном диабете 2 типа. Сахарный диабет 2 типа все чаще встречается у молодых больных, у которых он нередко проявляется диабетическим кетоацидозом.

Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – острая декомпенсация сахарного диабета, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией (выше 13, 9 ммоль/л) и гиперкетонемией (выше 5 ммоль/л или +), ацетонурией (более ++) и метаболическим ацидозом (pH<7, 3) с различной степенью нарушения сознания или без нарушения, при которой необходима экстренная госпитализация больного.

Терминология.

Понятие **кетоз** подразумевает биохимические сдвиги без клинических проявлений. При **кетоацидозе** помимо биохимических имеютместо клинические (в первую очередь, нервно-психические) нарушения – проявления метаболического ацидоза.

Провоцирующие факторы кетоацидоза:

1. Интеркуррентные заболевания;
2. Нарушения режима лечения:

- пропуск или самовольная отмена инсулина пациентами (в том числе с суицидальными целями);
- ошибки в назначении или введении дозы инсулина;
- введение просроченного или неправильно хранившегося инсулина;
- неисправности в системах введения инсулина (шприц-ручках);

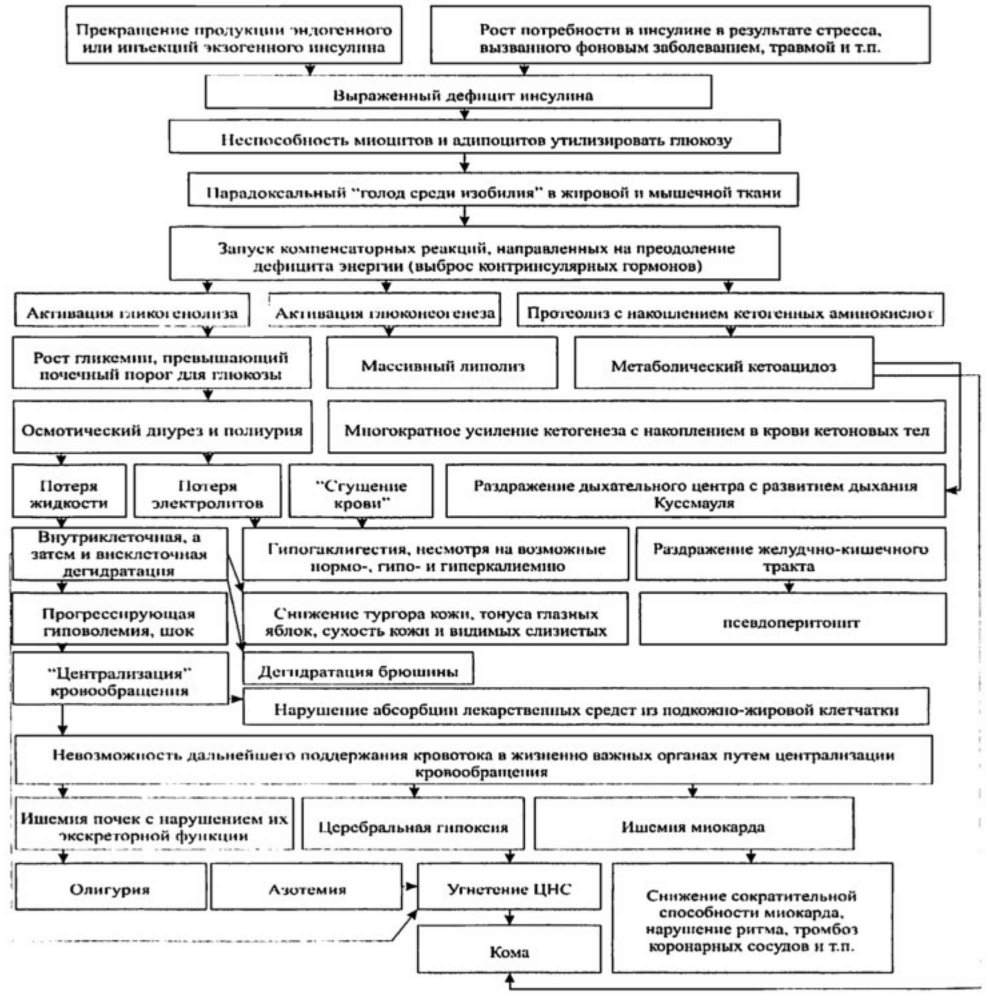
3. Недостаточный контроль (и самоконтроль) уровня глюкозы крови;
4. Хирургические вмешательства и травмы;
5. Беременность;
6. Несвоевременная диагностика сахарного диабета, особенно 1 типа;
7. Неназначение инсулинотерапии по показаниям при длительно текущем сахарном диабете 2 типа;
8. Хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, диуретиками, половыми гормонами и т.д.).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Вследствие резкого обострения дефицита инсулина прекращается утилизация глюкозы мышечной и жировой тканями. В результате происходит выброс контринсулярных гормонов, резко усиливающих глюконеогенез и гликогенолиз в печени. Это, в свою очередь, приводит к росту гликемии и кетонемии. Гипергликемия повышает осмоляльность плазмы и вызывает перемещение интерстициальной, а затем и внутриклеточной жидкости в сосудистое русло. Внутриклеточная дегидратация сопровождается снижением содержания электролитов внутри клеток, наибольшее клиническое значение имеет потеря калия. Как только уровень глюкозы начинает превышать почечный порог проницаемости для глюкозы, развивается осмотический диурез, приводящий к потере жидкости, электролитов, а также гиповолемии. Потеря жидкости может составлять от 5 до 12 л (10–15% массы тела). В результате потери жидкости происходит «сгущение» крови, маскирующее дефицит электролитов. Гемоконцентрация ухудшает реологические свойства крови и способствует тромбообразованию. В результате этого увеличивается риск тромбозов периферических вен, эмболии легочной артерии и развития ДВС-синдрома.

Прогрессирующая гиповолемия вызывает централизацию кровообращения, которая делает малоэффективным подкожное введение лекарств, в т.ч. инсулина. Кроме того, после устранения гиповолемии и восстановления микроциркуляции возможно «рикошетное» всасывание подкожно введенных препаратов с развитием их передозировки. Поэтому больным кетоацидозом лекарственные средства вводят внутривенно или, в крайнем случае, внутримышечно. По мере нарастания гиповолемии, после истощения компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы, нарушается микроциркуляция в жизненно важных органах и тканях: почках, миокарде, головном мозге. Это, в свою очередь, может вызвать развитие острой почечной недостаточности, инфарктов миокарда, нарушений сердечного ритма, церебральной гипоксии и т.п. Вызванная дефицитом инсулина активация липолиза приводит к резкому увеличению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в крови и их интенсивному окислению, побочным продуктом которого являются кетоновые тела (ацетон, ацетоуксусная и бета-оксимасляная кислоты). При выраженном дефиците инсулина скорость образования кетоновых тел намного превышает скорость их утилизации и почечной экскреции. Поскольку кетоновые тела имеют свойства слабых кислот, нарастание кетонемии постепенно истощает буферные механизмы поддержания pH крови и приводит к развитию декомпенсированного метаболического ацидоза. В результате частичного выделения кетоновых тел легкими у пациента появляется запах ацетона изо рта; раздражение дыхательного центра в результате метаболического ацидоза приводит к возникновению большого ацидотического дыхания Куссмауля. Кроме того, интоксикация кетоновыми телами, дегидратация брюшины и нарушение микроциркуляции в периферических органах и тканях приводят к поражению желудочно-кишечного тракта вплоть до развития эрозивного гастрита с рвотой «кофейной гущей» и явлениями перитонизма, требующими исключения острой хирургической патологии. Нарушение сознания при диабетическом кетоацидозе происходит в результате воздействия на головной мозг комплекса факторов, основными из которых являются внутриклеточная дегидратация нейронов, нарушение внутриклеточного энергетического обеспечения, церебральная гипоксия и тяжелый ацидоз ЦНС, развивающийся в последнюю очередь при сильном и продолжительном снижении pH крови.

Основные патогенетические механизмы развития диабетического кетоацидоза



Клиника

В клинике ДКА можно выделить следующие синдромы:

1. Инсипидарный синдром:

- полиурия порядка 3–6 л/сутки;
- увеличение потребления жидкости, соответствующее полиурии;
- жажда;
- сухость во рту.

2. Синдром дегидратации:

- сухость кожи и видимых слизистых (в первую очередь ~ слизистой полости рта);

- снижение тургора кожи;
- снижение тонуса глазных яблок.

3. Синдром кетоацидоза:

- запах ацетона в выдыхаемом воздухе;
- большое ацидотическое дыхание Куссмауля;
- «рубеоз» кожных покровов.

4. Абдоминальный синдром:

- тошнота;
- рвота, часто многократная, не приносящая облегчения, нередко «кофейной гущей» в результате развития эрозивного гастрита или острых стрессовых язв желудка;
- боли в животе (носят непостоянный характер, по мере развития патологического процесса могут менять свою локализацию);
- явления перитонизма (сомнительные или положительные симптомы раздражения брюшины);
- возможен парез кишечника с исчезновением перистальтических шумов;
- гепатомегалия.

5. Синдром угнетения центральной нервной системы:

- головная боль, головокружение;
- слабость, вялость, апатия, сонливость, которые постепенно нарастают и сменяются прекоматозным, а затем и коматозным состоянием;
- снижение мышечного тонуса и ослабление сухожильных рефлексов, которые по мере нарастания метаболических нарушений сменяются арефлексией;
- возможна гиперестезия кожных покровов, связанная с нейротоксическим действием азотемии и гиперкетонемии.

6. Синдром поражения сердечно-сосудистой системы:

- тахикардия;
- частый пульс слабого наполнения и напряжения;
- снижение артериального давления вплоть до значений, вызывающих острую почечную недостаточность с развитием олиго- и анурии.

7. **Синдром типичных лабораторных проявлений:**

- гипергликемия свыше 16–17 ммоль/л, но не превышающая 33,3 ммоль/л;
- значительное (в разы) повышение уровня кетоновых тел плазмы крови (норма 1,72 ммоль/л);
- выраженная глюкозурия и кетонурия (может отсутствовать при анурии);
- возрастание осмоляльности плазмы до 350 мосмоль/л (норма 285–300 мосмоль/л);
- снижение pH до 7, 2 и ниже (норма 7, 35–7, 45);
- нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево в результате интоксикации кетоновыми телами;
- вторичный эритроцитоз в результате сгущения крови;
- азотемия (повышение уровней мочевины и креатинина за счет активации катаболизма белка);
- умеренная протеинурия.

8. Синдром проявлений фонового заболевания, спровоцировавшего развитие диабетического кетоацидоза (конкретные проявления зависят от характера этой патологии).

В зависимости от преобладания тех или иных синдромов выделяют несколько клинических форм течения кетоацидоза:

1. Абдоминальную (желудочно-кишечную): в клинической картине преобладают проявления абдоминального синдрома.

2. Кардиоваскулярную (коллаптоидную): в симптоматике преобладает картина тяжелой сердечно-сосудистой недостаточности вплоть до развития шока.

3. Нефротическую (почечную): на фоне предшествующей протеинурии и цилиндрурии развивается олиго- или анурия с прогрессирующей азотемией и интоксикацией.

4.Энцефалопатическую (псевдомозговую): обычно развивается на фоне предшествующего церебрального атеросклероза, сопровождается развитием очаговой неврологической симптоматики (парезы, параличи, асимметрия рефлексов) на фоне общего угнетения центральной нервной системы.

Лабораторная диагностика диабетического кетоацидоза и комы

Общий анализ крови – лейкоцитоз (не всегда указывает на инфекцию).

Общий анализ мочи – глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно).

Биохимический анализ крови – гипергликемия, гиперкетонемия, повышение азота мочевины (непостоянно), повышение креатинина (непостоянно, возможны артефакты вследствие перекрестного реагирования с кетоновыми телами при использовании некоторых лабораторных методов), уровень калия чаще нормальный, реже снижен, у больных с почечной недостаточностью может быть повышен.

КЩС – декомпенсированный метаболический ацидоз.

Лечение диабетического кетоацидоза и комы

Лечение поступающих в стационар в состоянии тяжелого кетоацидоза или диабетической комы должно проводиться только в отделении реанимации и интенсивной терапии. Все больные должны быть осмотрены в срочном порядке реаниматологом, эндокринологом (если он имеется в данном стационаре) или педиатром, другие специалисты (хирург, невропатолог, ЛОР, окулист и др.) привлекаются по мере необходимости при возникновении подозрений на соответствующую патологию. Следует помнить, что частой причиной развития диабетической комы является острое инфекционное заболевание. Кроме того, на фоне тяжелого метаболического стресса, которым является коматозное состояние, нередко возникают инфекционные поражения различной этиологии и локализации.

Первичный осмотр:

- определить степень нарушения жизненно-важных функций (кровообращения, функции внешнего дыхания);
- обеспечить адекватную респираторную поддержку и терапию, направленную на поддержание сердечной деятельности;

Принципы лечения диабетического кетоацидоза

1. Регидратация клеток и внеклеточного пространства.
2. Заместительная терапия препаратами инсулина короткого действия.
3. Нормализация основных показателей КЩС и уровня электролитов.
4. Предупреждение ятрогенной гипогликемии (передозировка инсулина).
5. Лечение инфекционных и воспалительных заболеваний при их наличии.
6. Выявление и лечение других заболеваний и состояний, вызвавших кому.
7. Симптоматическая терапия.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Неотложная помощь

1. Догоспитальный этап: экспресс-анализа гликемии глюкометром и исследование кетонурии с помощью тест-полосок. Поскольку наибольшую непосредственную угрозу жизни больного кетоацидозом представляет обезвоживание, сразу после установления предварительного диагноза начинают в/в капельное введение изотонического раствора NaCl со скоростью 1 л/час. Инфузия раствора должна продолжаться в течение всего периода транспортировки в специализированное отделение. При отсутствии сомнений в диагнозе кетоацидоза мы рекомендуем внутримышечно ввести 10 Ед инсулина короткого действия (не более!). При наличии сомнений в диагнозе кетоацидоза от введения инсулина следует воздержаться. Введение препаратов калия и буферных растворов (гидрокарбонат натрия и т.п.) на догоспитальном этапе **не показано**.

2. Госпитальный этап. Тактика ведения больного кетоацидозом зависит от его выраженности. Больные с кетозом могут госпитализироваться в эндокринологическое отделение, на этой стадии эффективным может оказаться п/к назначение препаратов инсулина короткого действия 5–6 раз в сутки под контролем уровня гликемии перед каждым его введением. Суточная доза инсулина обычно составляет 0,9–1 ЕД/кг. Назначают содовое питье в объеме 2–3 литров в сутки и проводят мероприятия по устранению причины, спровоцировавшей развитие кетоацидоза. Больные с кетоацидозом и с кетоацидотической комой госпитализируются в отделение интенсивной терапии; лабораторный контроль и инструментальная диагностика у них проводится по следующей схеме:

1. Экспресс-анализ сахара крови – до достижения гликемии в 13 ммоль/л – каждый час, после – 1 раз в 3 часа.
2. Исследование кетонурии в первые двое суток – 2 раза в сутки, в дальнейшем ежедневно до купирования кетоацидоза.
3. Общий анализ крови исходно, затем 1 раз в 2–3 дня.
4. Натрий и калий плазмы крови – 2 раза в сутки.
5. Креатинин крови – исходно, затем 1 раз в 3 дня.
6. Гематокрит, газовый анализ и pH крови – 1–2 раза в сутки до нормализации кислотно-основного баланса.
7. Почасовой контроль диуреза до устранения дегидратации (при неспособности контролировать мочеиспускание в результате тяжелого или бессознательного состояния пациента показана катетеризация мочевого пузыря).
8. Мониторинг центрального венозного давления с помощью постоянного центрального венозного катетера (при наличии технической возможности).
9. Контроль артериального давления, ЧСС и температуры тела – каждые 2 часа.
10. Контроль ЭКГ – не реже 1 раза в сутки.
11. При подозрении на инфекцию в качестве причины кетоацидоза (повышении температуры тела): рентгенография легких, посев крови и мочи на стерильность и чувствительность к антибиотикам.

Стабилизация жизненно важных функций

Обычно у пациента с кетоацидозом наблюдается гипервентиляция легких. Однако при запоздалой госпитализации церебральная гипоксия может привести к угнетению дыхательного центра. Кроме того, декомпенсированный ацидоз и шок предрасполагают к развитию отека легких. Поэтому при выраженной дыхательной недостаточности показана интубация трахеи и искусственная вентиляция легких.

Профилактика асфиксии рвотными массами

При наличии рвоты во избежание асфиксии рвотными массами показано промывание желудка с последующей установкой назогастрального зонда и постоянной аспирации желудочного содержимого.

Ликвидация дегидратации и гиповолемии.

Для адекватной коррекции ОЦК необходимо определить степень дегидратации.

Легкая степень дегидратации возникает при потере 5–6 % жидкости организма (1–2 л), средняя – 5–10% (2–4 л) и тяжелая – более 10% (свыше 4–5 л). Острая потеря организмом 20 и более процентов жидкости смертельна.

Методы определения степени дегидратации

Дегидратация легкой степени клинически проявляется появлением жажды и сухости ротовой полости, однако при дыхании через рот (например, больному введен зонд в желудок через нос) сухость слизистой ротовой полости будет наблюдаться и при отсутствии дефицита жидкости. В данной ситуации нужно проверить состояние кожных покровов в подмышечных или паховых областях. В нормальных условиях кожные покровы там всегда влажные. Появление сухости указывает, как минимум, на дегидратацию легкой степени. Для уточнения степени дегидратации можно использовать довольно простое исследование: в область передней поверхности предплечья внутрикожно вводят 0,25 мл физиологического раствора натрия хлорида и отмечают время от момента инъекции до полного рассасывания и исчезновения волдыря (норма – 45–60 мин). При первой степени дегидратации время рассасывания составляет 30–40 мин, для ее коррекции требуется жидкости из расчета 50–80 мл/кг/сут; при второй степени – 15–20 мин и 80–120 мл/кг/сут, при третьей степени – 5–15 мин и 120–170 мл/кг/сут.

К клиническим симптомам, позволяющим определить вид нарушения баланса жидкости в организме, относятся жажда, состояние кожных покровов и видимых слизистых, температура тела, общее состояние больного и его неврологический и психический статус, наличие отеков, показатели центральной гемодинамики: АД, ЦВД, ЧСС, состояние дыхания, диуреза, лабораторные данные.

Дефицит жидкости у таких больных составляет около 10–15% массы тела (5–12 л), поэтому регидратация больного кетоацидозом является одним из наиболее важных и первоочередных мероприятий. При исходном уровне Na+ плазмы менее 150 мэкв/л регидратацию проводят с помощью изотонического раствора NaCl. Ориентировочная схема введения жидкости: в 1-й час – 1 л, во 2-й и 3-й часы – по 0,5 л, в последующий период до устранения дегидратации по 0,25–0,5 л в час (Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А., 2003). Если у больного наблюдается гипернатриемия (Na+ плазмы выше 150 мэкв/л), регидратацию начинают с 0,45% раствора NaCl. В этом случае введение жидкости производят менее интенсивно со скоростью 4–14 мл/кг массы в час. При низком системном артериальном давлении (систолическом АД менее 80 мм рт. ст.) в дополнение к изотоническому раствору хлорида натрия показано переливание одногруппной плазмы или плазмозаменителей.

Признаки	Степень обезвоживания (процент потери жидкости от массы тела)			
	Легчайшая	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
	1–3	4–6	7–9	10 и более
I. Данные опроса				
1. Рвота	нет или 1 раз	1–2 раза	повторная	многократная (неукротимая)
2. Жажда	слабо	умеренно выраженная	резко выраженная	неутолимая (или не может пить)
3. Диурез	норма	снижен	олигурия	анурия
4. Судороги	нет	нет	есть	постоянные
II. Данные осмотра				
1. Состояние	удовлетворительное	относительно удовлетворительное	средней тяжести	тяжелое
2. Слезоотделение	есть	есть	может отсутствовать (у детей)	нет
3. Глазные яблоки	норма	норма	запавшие	резко запавшие
4. Слизистые оболочки рта, язык	влажные	влажные или слегка суховатые	сухие	сухие, резко гиперимированы
5. Дыхание	норма	норма	умеренное тахипноэ, одышка	глубокое учащенное, затем поверхностное
6. Цианоз	нет	нет	умеренный (акроцианоз)	резко выражен (диффузный)
III. Другие виды обследования				
1. Тургор кожи	норма (складка кожи расправляется <1 с)		снижен (>1 с)	резко снижен (>2 с)
2. Пульс	норма	слегка ускорен	тахикардия	тахикардия, нитевидный, не сосчитывается
3. Симптом Гведала	норма (4–6 с)	норма (4–6 с)	6–8 с	>8 с
4. Родничок (у грудных детей)	норма	норма	западает	резко втянут
5. Голосовое звучание	сохранено	сохранено	ослаблено	афония
6. Относительная плотность плазмы	норма (до 1025)	1026–1029	1030–1035	1036 и более
7. Гематокрит	норма (40–50%)	51–54%	55–65%	66% и более
Расчетный дефицит жидкости (РДЖ) в мл на 1 кг массы тела	10–30	40–60	70–90	100–120

Симптом Гведала – ориентировочный показатель нарушения микроциркуляции: на месте давления пальцем на коже человека появляется участок побледнения, который исчезает через 4 – 6 сек. При нарушении микроциркуляции этот промежуток времени увеличивается до 8 – 10 сек. и более.

Скорость регидратации при диабетическом кетоацидозе в зависимости от показателей центрального венозного давления (Дедов И.И., Фадеев В.В., 1998; Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003).

Центральное венозное давление	Скорость введения жидкости
Менее 4 см водного столба	1 л/час
5–12 см водного столба	0,5 л/час
Более 12 см водного столба	250–300 мл/час

Слишком быстрая регидратация без учета показателей центрального венозного давления может привести к перегрузке объемом левых отделов сердца и вызвать развитие отека легких. **Объем жидкости, вводимой в течение 1 часа не должен превышать почасовой диурез болеечем на 0,5–1,0** л (Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А., 2003). Общее количество жидкости, перелитой в первые 12 часов регидратационной терапии, не должно превышать 10% массы тела. При дегидратации внутриклеточная среда головного мозга становится относительно гиперосмолярной. Быстрое снижение гликемии у больного кетоацидозом и кетоацидотической комой приводит к резкому снижению осмоляльности плазмы. При этом появляется разница между снизившимся осмотическим давлением плазмы и по-прежнему высокой осмоляльностью нейронов. В результате осмотического дисбаланса происходит перемещение жидкости из кровяного русла в нейроны головного мозга, что приводит к развитию отека головного мозга и гибели пациента. С целью предотвращения этого осложнения, при снижении гликемии ниже 14 ммоль/л, изотонический раствор NaCl заменяют на 10% раствор глюкозы. Это позволяет предотвратить развитие отека головного мозга и гипогликемических состояний, К отеку головного мозга наиболее предрасположены дети и пожилые пациенты с гиперосмоляльностью (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003). Его развитие возможно даже на фоне адекватного лечения, чаще через 4–6 часов после начала лечения. У больного, находящегося в сознании, развивающийся отек мозга можно заподозрить по нарастанию головных болей, головокружения, повторному возникновению и нарастанию тошноты, рвоты, повышению температуры тела, появлению брадикардии и судорог. У пациента в состоянии комы исчезает реакция зрачков на свет, возможна офтальмоплегия. Все эти явления развиваются на фоне снижения гликемии. Из-за быстрого прогрессирования отека мозга застойные изменения на глазном дне часто не успевают сформироваться, поэтому **отсутствие отека дисков зрительных нервов не исключает возможность развития отека мозга**. Лечение его проводится путем в/в назначения маннитола из расчета 1–2 г на кг веса, с последующим введением 80–120 мг фуросемида в/в. Показана гипервентиляция легких и гипотермия мозга, для снижения сосудистой проницаемости показано назначение кортикостероидов. Однако, несмотря на проводимое лечение, летальность при отеке мозга достигает 70%. После восстановления сознания, прекращения тошноты и рвоты, пациент начинает принимать жидкость внутрь, для перорального приема годится обычная вода, несладкий чай. В специальном использовании для питья содовых растворов и щелочных минеральных вод нет необходимости.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Инсулинотерапия при декомпенсированном кетоацидозе и кетоацидотической коме

При инсулинотерапии у таких пациентов в настоящее время используют только режим малых доз. Наиболее эффективной методикой инсулинотерапии в режиме малых доз является струйное в/в введение 10 Ед инсулина короткого действияс его последующей непрерывной в/в инфузией с помощью перфузора со скоростью 4–8 Ед/час. Раствор для перфузора готовят следующим образом: 50 Ед инсулина короткого действия смешивают с 2 мл 20% сывороточного альбумина человека, объем смеси доводят до 50 мл с помощью 0,9% изотонического р-ра хлорида натия. При отсутствии перфузора, инсулин в тех же дозах вводят через каждый час в резинку системы. Необходимое количество инсулина короткого действия набирают в инсулиновый шприц и разводят изотоническим раствором NaCl до 1 мл, *вводят* медленно, в течение 1 минуты. Считается, что несмотря на короткий период полувыведения (5–7 минут), сахароснижающий эффект введенного инсулина продолжается достаточно долго, чтобы считать оправданным его введение в виде болюса 1 раз в час. Альтернативой болюсному введению инсулина может быть его в/в капельная инфузия. При этом на каждые 100 мл 0,9% раствора NaCl добавляют 10 Ед инсулина короткого действия и 2 мл 20% сывороточного альбумина человека. Полученный раствор вводят в/в капельно со скоростью 40–80 мл/час (13–26 капель/мин). Некоторые авторы рекомендуют готовить раствор инсулина для в/в капельного введения без добавления альбумина, а для предотвращения абсорбции инсулина на стенках трансфузионной системы предлагают промыть эту систему 50 мл полученного раствора (М.И.Балаболкин, 2000). Противники этой точки зрения отмечают, что такой подход не позволяет обеспечить точный контроль над введенной дозой инсулина и ее тонкую коррекцию (И.И.Дедов, М.В.Шестакова, 2003; И.И.Дедов, М.В.Шестакова, М.А.Максимова, 2003).

Схема инсулинотерапии при диабетическом кетоацидозе и коме ОРИТ РСНПМЦЭ

- При гликемии **выше 14 ммоль/л** – инфузия растворов, не содержащих глюкозу (NaCl, реополиглюкин, реосорбилакт) с добавлением **6 – 12 ед** простого инсулина
- При гликемии **12 – 14** ммоль/л – инфузия **14 ед** простого инсулина в 400 мл 5% раствора глюкозы
- При гликемии **10 – 12** ммоль/л – инфузия **12ед** простого инсулина в 400 мл 5% раствора глюкозы
- При гликемии **8 – 10** ммоль/л – инфузия **10 ед** простого инсулина в 400 мл 5% раствора глюкозы
- При гликемии **6 – 8** ммоль/л – инфузия **8ед** простого инсулина в 400 мл 5% раствора глюкозы
- При гликемии **4 – 6** ммоль/л – инфузия **6 ед** простого инсулина в 400 мл 5% раствора глюкозы
- Внутримышечные и подкожные инъекции простого инсулина рекомендуется начинать при первых признаках восстановления микроциркуляции
- У детей младше 10 лет, а также при наличии признаков отека мозга для инфузии применяется **10% раствор глюкозы** с увеличением вышеуказанных доз инсулина на **6 ед**.

При невозможности сразу наладить в/в введение инсулина в качестве временной меры можно применить его в/м (**не** п/к!) введение в прямую мышцу живота в тех же дозах. Однако эта методика не гарантирует точного дозирования инсулина, кроме того, большинство инсулиновых шприцев снабжены жестко закрепленной иглой для п/к введения и не приспособлены для в/м инъекций. Скорость введения инсулина при проведении инсулинотерапии регулируется в зависимости от уровня гликемии, которую определяют через каждый час. Если через 2 часа после начала инсулинотерапии и адекватной регидратации сахар крови не снижается, скорость введения инсулина (при болюсном введении – следующую дозу) удваивают. Следует помнить, что быстрое снижение гликемии несет в себе опасность развития осмотического дисбаланса между плазмой крови и церебральным ликвором, который приводит к опасному осложнению кетоацидоза – отеку головного мозга. Поэтому **скорость снижения гликемии не должна превышать 5, 5 ммоль/л в час, а в первые сутки терапии не следует стремиться к снижению гликемии ниже 13–14 ммоль/л.** Оптимальной следует считать скорость снижения гликемии 2,8–5, 5 ммоль/л/час. При достижении гликемии 14 ммоль/л скорость введения инсулина снижают до 3–4 Ед/час. После улучшения общего состояния пациента, нормализации системного артериального давления, стабилизации гликемии на уровне 11–12 ммоль/л и pH крови выше 7, 3 можно перейти на п/к введение инсулина. При этом используют комбинацию инсулинов короткой (по 8–10 Ед каждые 4 часа) и средней продолжительности действия (по 10–12 Ед 2 раза в сутки), дозировки инсулина короткого действия корректируют исходя из показателей гликемии. При проведении инсулинотерапии следует учитывать, что для устранения кетонурии требуется больше времени, чем на нормализацию углеводного обмена. Для полного устранения кетонурии после достижения нормализации гликемии может потребоваться еще 2–3 дня.

Коррекция электролитных нарушений

Среди электролитных нарушений при кетоацидозе наибольшую роль играет потеря калия в результате осмотического диуреза. Поэтому основной задачей при коррекции электролитных нарушений является поддержание уровня калия крови в пределах 4–5 мэкв/л. При этом следует учитывать, что, несмотря на дефицит калия в органах и тканях, уровень калия в плазме крови может быть нормальным и даже повышенным. Однако после начала регидратации и инсулинотерапии происходит, с одной стороны, разведение крови переливаемыми растворами, с другой – уход ионов калия внутрь клеток. Все это приводит к снижению уровня калия крови через 2–4 часа после начала лечения. Поэтому введение калия таким пациентам показано даже при исходно нормальных его значениях. Количество хлорида калия, парентерально вводимого в течение суток не должно превышать 15–20 г.

К ПЛАЗМЫ, МЭКВ/Л	**СКОРОСТЬ ВВЕДЕНИЯ KCl (грамм в час)**		
	При pH<7, 1	При pH>7, 1	Без учета pH, округленно
<3	3	2,5	3, 0
3–3, 9	2,5	2, 0	2, 0
4–4, 9	2, 0	1,2	1,5
5–5, 9	1,5	0,8	1,0
>6	Препараты калия не вводить		

Если уровень К+ плазмы неизвестен, в/в капельное введение препаратов калия начинают не позднее, чем через 2 часа после начала инсулинотерапии под контролем ЭКГ и диуреза

Необходимость в коррекции других электролитов возникает редко, например необходимость во введении фосфата калия появляется при уровне фосфора плазмы ниже 0,5 ммоль/л, при этом вводят изотонический раствор фосфата натрия со скоростью 7–10 ммоль/ч. Общая потребность в фосфатах составляет около 40–50 ммоль. При обнаружении гипомагниемии возможна внутривенная инфузия 10 мл 20% раствора сульфата магния (MgS04), которую проводят в течение 10–30 минут; при развитии олигурии и анурии введении солей магния сопряжено с риском его передозировки.

Потребность в электролитах. Потребность в Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^- сильно варьирует, поскольку почки могут задерживать эти ионы или выделять их избыток. Ниже приведена суточная потребность в Na^+ и K^+, подсчитанная с помощью трех методов.

Метод	Потребность в Na^+	Потребность в K^+
По площади поверхности тела	20 – 50 мэкв/м²	20 – 50 мэкв/м²
По энергетическим потребностям	2 – 4 мэкв/100 ккал	2 – 3 мэкв/100 ккал
По потребности в воде	2 – 4 мэкв/100 мл	2 – 4 мэкв/100 мл

Выраженная дегидратация, гиповолемия, метаболический ацидоз и электролитные нарушения – это основные факторы, определяющие тяжесть состояния больного. Гипергликемия, если она не превышает 26–28 ммоль/л, не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Поэтому следует помнить, что первоочередная цель лечения – не снижение сахара крови, а борьба с ацидозом, дегидратацией, нарушениями электролитного состава крови.

Оптимальный (безопасный) уровень сахара крови составляет 12–15 ммоль/л. Уровень гликемии ниже 8 ммоль/л на фоне тяжелого кетоацидоза опасен развитием гипогликемического состояния, особенно при быстром снижении сахара крови (более 5 ммоль/л за час). При этом вероятность развития отёка вещества головного мозга крайне высока, а это может привести к гибели больного. Гликемия более 26–28 ммоль/л может вызывать синдром гиперосмолярности, особенно если ей сопутствуют гипернатриемия и гиперазотемия. Такое состояние требует дополнительных мер в лечебной тактике.

При составлении плана инфузионной терапии следует:

1. Определить суточный объём вводимой жидкости;
2. Определить состав инфузионных сред;
3. Составить почасовой режим введения инфузионных растворов;
4. Определить способ введения инсулина:
А. с помощью шприцевого дозатора;
Б. в инфузионной среде;
В. Микроструйное болюсное введение каждые 1–2 часа;
5. Определить примерные почасовые дозы инсулина (вероятнее всего в процессе лечения потребуется их коррекция);
6. Решить вопрос о необходимости назначения дополнительных медикаментозных средств (сердечные, мочегонные, гормоны, антикоагулянты, антибиотики, витамины).

Для определения суточного объёма вводимой жидкости следует учитывать физиологическую потребность, дефицит жидкости (степень дегидратации), продолжающиеся потери.

Коррекция кислотно-основного состояния

Адекватная регидратация и правильная инсулинотерапия сами по себе приводят к нормализации кислотно-основного баланса. Поэтому необходимость в назначении гидрокарбоната натрия возникает далеко не всегда. Кроме того, назначение гидрокарбоната натрия сопряжено с риском парадоксального усиления церебральной гипоксии, способствующей развитию отека мозга. Его применение может привести к развитию периферического метаболического алкалоза и обострению гипокалиемии. Причиной этих явлений является селективная проницаемость гематоэнцефалического барьера, который плохо пропускает анионы угольной кислоты и хорошо – молекулы углекислого газа (СО2). Химическая реакция между гидроанионами (Н+) и гидрокарбонатом натрия (NaHCO3) приводит к образованию нестойкого соединения – угольной кислоты (Н2СО3), распадающейся с образованием воды (Н2О) и двуокиси углерода (СО2), которая проникает через гематоэнцефалический барьер и усугубляет церебральную гипоксию. В связи с этим, назначение гидрокарбоната натрия рассматривается как «шаг отчаяния» и показано только при снижении рН крови ниже 7, 0 и уровне стандартного бикарбоната менее 5 ммоль/л. В этом случае используют 4% раствор NaHCO3, который вводят в/в капельно из расчета 2,5 мл/кг фактической массы тела. Поскольку гидрокарбонат натрия способен связывать ионы калия, его инфузия сопровождается дополнительным введением KCl в количестве 1,5–2, 0 г (из расчета на сухое вещество).

Профилактика тромбозов

Для профилактики тромбоэмболических осложнений и ДВС-синдрома в/в назначают гепарин по 5 000 ЕД 2 раза в день.

Симптоматическое лечение

При гипоксемии, когда раО2 ниже 80 мм рт. ст., показана кислородная терапия – ингаляция увлажненного кислорода по носовому катетеру. При низком артериальном давлении и клинической картине шока назначают сердечно-сосудистые средства (допамин, норадреналин, сердечные гликозиды и т.п.) по общим принципам.

Лечение фоновых и сопутствующих заболеваний

Учитывая, что развитие кетоацидоза часто провоцируется другим интеркуррентным заболеванием, при отсутствии очевидной причины декомпенсации диабета всегда необходимо проводить диагностический поиск с целью ее выявления. Нередко причиной кетоацидоза являются инфекция мочевыводящих путей, обострение хронического панкреатита, острый инфаркт миокарда и т.п. Кроме того, в результате тяжелых метаболических нарушений диабетический кетоацидоз нередко осложняется различными инфекционными (воспалением легких, пиелонефритом и др.) и неинфекционными (инфарктом миокарда, инсультом и т.п.) заболеваниями. Их развитие обычно сопровождается усилением симптомов метаболической декомпенсации и ухудшением состояния больного, несмотря на адекватную инсулинотерапию и регидратацию. Эти заболевания также следует целенаправленно выявлять и назначать соответствующее лечение.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Питание пациента после выхода из состояния кетоацидоза

После восстановления сознания, прекращения тошноты, рвоты и восстановления способности принимать пищу назначают дробное щадящее питание, содержащее умеренное количество белков и достаточное количество углеводов. Чаще всего это бульон, картофельное пюре, каши, хлеб, омлет, соки, разведенные водой и без добавления сахара. В резком снижении жиров в суточном рационе и ограничении суточного калоража нет необходимости. Каждый прием пищи дополняют п/к введением 4–8 Ед инсулина короткого действия. Через 1–2 дня при отсутствии обострений заболеваний желудочно-кишечного тракта переходят на питание, обычное для больного диабетом (стол №9)

Особенности лечения ДКА у детей.

Регидратационная терапия.

Суточная физиологическая потребность в жидкости в расчёте на массу тела зависит от возраста ребенка и составляет:

В возрасте	1 года	120–140 мл/кг
	2 лет	115–125 мл/кг
	5 лет	90–100 мл/кг
	10 лет	70–85 мл/кг
	14 лет	50–60 мл/кг
	18 лет	40–50 мл/кг

Более универсальным является расчёт на площадь поверхности тела – физиологическая потребность составляет 2000 мл/м^2/сут. К рассчитанной физиологической потребности добавляется по 20–50 мл/кг/сут в зависимости от степени дегидратации и учитываются продолжающие потери. Основными инфузионными растворами являются кристаллоиды. Коллоидные среды применяются исключительно по показаниям. У детей несмотря на гипергликемию, обязательно постоянное использование глюкозосодержащих растворов в сочетании с солевыми (физиологический раствор, раствор Рингера и т.п.), постоянное введение глюкозы необходимо для профилактики резкого снижения гликемии и отека мозга на фоне лечения, а также в качестве антилактацидемического средства. Концентрация глюкозы в растворе зависит от уровня гликемии:

2,5% при сахаре крови более 25 ммоль/л

5% при сахаре крови 14–25 ммоль/л

7, 5–10% при сахаре крови ниже 14 ммоль/л

Использование у детей в начале лечения только физиологического раствора (до достижения определенного уровня гликемии) не оправдано, так как велик риск развития гипернатриемии с синдромом гиперосмолярности и возникновение дополнительных предпосылок для развития отёка мозга. В связи с тем, что дети, поступающие в состоянии диабетической комы, исходно имеют нормальный или часто повышенный уровень натрия в сыворотке крови, и дополнительное введение натрия в больших количествах может быть опасным. Следующим важным моментом является ликвидация дефицита калия, который всегда развивается при диабетическом кетоацидозе. С этой целью используется раствор хлорида калия, который добавляется в основную инфузионную среду из расчета 3–5 мэкв/кВ/сут (при выраженной гипокалиемии до 6–8 мэкв/кг/сут). Начинать введение

раствора хлорида калия нужно уже в начале лечения (при сохраненном диурезе), но в небольшой концентрации: 0,1–0,2 мэкв/кг/сут; затем увеличивать её до 0,3–0,5 мэкв/кг/час. У детей, находящихся в состоянии диабетической комы, практически никогда не регистрируются исходные высокие показатели уровня калия в сыворотке крови. Наоборот, часто отмечается дефицит калия, или он быстро развивается на фоне проводимого лечения.

Распределение скорости введения жидкости в течение суток неравномерное. В первые 8 часов лечения вводится примерно 50% расчетного объема. Оставшиеся 50% в течение 16 часов. Такое распределение скорости инфузии обеспечивает достаточно эффективную регидратацию. При этом отмечается хорошая переносимость лечения со стороны сердечно-сосудистой системы. При резко выраженной дегидратации и относительно устойчивой гемодинамике можно в первые 1–2 часа увеличить скорость инфузии до 5–10 мл/кг/час. Приведенный расчет объема и скорости введения жидкости является примерным, составляет основу плана инфузионной терапии и всегда необходимо проводить его коррекцию, соответствующую конкретной ситуации при постоянном контроле уровня гемоглобина, гематокрита, почасового диуреза.

Инсулинотерапия.

Скорость введения инсулина не должна превышать 0,10 – 0,12 ед/кг/час. Это составляет от 1–2 до 4–6 ед в час в зависимости от возраста ребенка, уровня сахара крови. При назначении инсулина необходимо учитывать обеспеченность 1 единица инсулина внутривенно вводимой глюкозой (в пересчёте на сухое вещество) – глюкозный эквивалент. Этот показатель помогает выбрать адекватную концентрацию глюкозы в инфузионном растворе в зависимости от уровня сахара крови. Использование этого соотношения позволяет в процессе лечения удерживать уровень сахара крови на оптимальном безопасном уровне (12–15 ммоль/л)

Соотношение вводимого количества глюкозы к 1 ед инсулина

Гликемия (мм/л)	Раствор глюкозы % мл	Глюкоза (г.сух.в-ва) в инфузионном растворе	Инсулин (ед) для данного объёма
26–30	2,5%–200	5	6–8
21–25	5%–200	10	4–6
16–20	5%–200	10	4–6
10–15	10%–200	20	3–5
Ниже 10	10%–200	20	2–3

Существенное (до 0,05–0,07 ед/кг/час) уменьшение доз инсулина при значительном снижении сахара крови возможно лишь в том случае, если практически ликвидирован ацидоз. В случае, если ацидоз по-прежнему резко выражен, а сахар крови низкий, снижение дозы должно быть кратковременным, только на время повышения гликемии за счёт введения более концентрированных растворов глюкозы. После этого должно быть восстановлено введение инсулина в прежних достаточно высоких дозах. Если этого не сделать, произойдёт нарастание ацидоза. Кроме основных инфузионных сред, инсулина и препаратов калия, необходи-

мо использование ряда вспомогательных средств, таких как гепарин по 150–200 ед/кг/сут для улучшения реологических свойств тромбов; кокарбоксилаза до 800–1200 мг в сутки, аскорбиновая кислота до 300 мг/сут, панангин до 40–60 мл/сут, при необходимости – препараты кальция, сульфат магния 25% –1,0 – 3, 0 мл (добавляется в инфузионную среду при снижении сахар крови до 16 ммоль/л и ниже для выравнивания осмотического давления в крови).

Кокарбоксилаза и аскорбиновая кислота вводятся внутривенно струйно равными долями 3–4 раза в сутки.

При угрозе или развившемся отеке головного мозга по витальным показаниям необходимо назначение глюкокортикоидов: предпочтительнее дексаметазон 0,5 мг/кг/сут, преднизолон 1–2 мг/кг/сут в 4 равных долях. Гидрокортизон менее эффективен при отёке мозга, с противоотёчной целью требуется назначение его в больших дозах, которые могут вызывать задержку натрия и усугубление гипокалиемии в силу выраженного минералокортикоидного действия этого препарата. Введение гормонов ведет к увеличению гликемии и требует 1,5–2 кратного увеличения доз инсулина. Кроме того назначаются растворы маннитола, альбумина, мочегонные (фуросемид). При необходимости применяются сердечные средства: гликозиды, допамин.

В первые сутки после выведения из кетоацидоза назначается питьё (минеральная щелочная вода, разбавленные фруктовые соки, кефир). При отсутствии рвоты в течение 4–6 часов начинается щадящее питание гомогенизированной пищей. С этого времени, наряду с продолжающимися инфузионной терапией и внутривенным введением инсулина, можно начать введение инсулина короткого действия подкожно по 2–4–6 единиц после (!) еды в зависимости от возраста ребенка и количества съеденной пищи.

Гиперосмолярная некетоацидотическая кома

Основные причины:

Выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

Состояния, вызывающие дегидратацию:

- рвота, диарея (особенно часто при инфекционных заболеваниях, остром панкреатите)
- применение диуретиков
- нарушение концентрационной функции почек
- кровотечения
- ожоги
- сопутствующий несахарный диабет
- запрещение достаточного потребления жидкости при жажде

Состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность:

- интеркуррентные заболевания
- хирургические вмешательства и травмы
- хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, половыми гормонами и т.д.)
- терапия аналогами соматостатина (октреотид)
- пожилой возраст

Диагностика

Клиническая картина	• Выраженная сухость кожи и слизистых оболочек • Выраженная полиурия (впоследствии возможна олигурия и анурия) • Выраженная жажда • Слабость, адинамия • Сниженный тургор кожи • Мягкость глазных яблок при пальпации • Сонливость • Запах ацетона в выдыхаемом воздухе отсутствует • Дыхание Куссмауля отсутствует • Полиморфная неврологическая симптоматика (речевые нарушения, нистагм, парезы, параличи, судороги и т.д.), нередко доминирующая в клинической картине исчезающая после устранения гиперосмолярности. Крайне важен дифференциальный диагноз с отеком мозга во избежание ОШИБОЧНОГО назначения мочегонных ВМЕСТО РЕГИДРАТАЦИИ
Биохимический анализ	• Выраженная гипергликемия (как правило, выше 30 ммоль/л) • Отсутствие кетонемии • Нормальные показатели КЩС • Гипернатриемия
Расчет осмолярности плазмы	• Осмолярность плазмы (мосмоль/л)=2x(Na, мэкв/л) + 0,03 x общий белок (г/л) • Показатели мочевины и общего белка можно учитывать (сокращенная формула) Норма: 285–300 мсмоль/л К
Анализ мочи	• Массивная глюкозурия • Ацетонурии нет

Лечение

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ :

- борьба с дегидратацией и гиповолемией,
- устранение инсулиновой недостаточности,
- восстановление электролитного баланса,
- лечение сопутствующих заболеваний

Регидратация:

При уровне Na+ > 165 мэкв/л введение солевых растворов противопоказано, регидратацию начинают с 2% раствора глюкозы. При уровне Na+ 145 – 165 мэкв/л регидратацию проводят 0,45% (гипотоническим) раствором хлорида натрия. При снижении уровня Na+ до < 145 мэкв/л регидратацию продолжают 0,9% раствором хлорида натрия.

Скорость регидратации:

1-й час – 1000 – 1500 мл физ. раствора

2-й и 3-й час – по 500 – 1000 мл физ. раствора

последующие часы – по 250 – 500 мл физ. раствора

Скорость регидратации корректируется в зависимости от показателя центрального венозного давления или по правилу: объем вводимой за час жидкости может превышать часовой диурез не более, чем на 500 – 1000 мл.

Инсулинотерапия

Проводится по тем же принципам, что и при диабетической кетоацидотической коме, но с учетом высокой чувствительности к инсулину при данном виде

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

комы с учетом следующих особенностей. В начале инфузионной терапии инсулин совсем не вводят или вводят в малых дозах (около 2 ед инсулина короткого действия в час в/в в «резинку» инфузионной системы). Если через 4–5 ч с начала инфузионной терапии, после частичной регидратации и снижения уровня Na+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения диабетической кетоацидотической комы. При одновременном начале регидратации 0,45% (гипотоническим) раствором хлорида натрия и ошибочном введении более высоких доз инсулина (6–8 и более ед в час) возможно катастрофически быстрое снижение осмолярности и создание обратного осмотического градиента с развитием необратимого отека легких и отека мозга!

Оптимальная скорость снижения осмолярности – не более 10 мосмоль/час.

Лактацидотическая кома и лактацидоз

Классификация лактатацидоза

Связанный с тканевой гипоксией	Не связанный с тканевой гипоксией		
Тип А	Тип В1	Тип В2	Тип В3
Кардиогенный шок	Резко и длительно декомпенсированный СД	Бигуаниды	Гликогеноз 1 типа (болезнь Гирке – дефицит Г6ФДГ)
Эндотоксический, гиповолемический шок, отравление угарным газом	Нарушение функции почек или печени	Парентеральное введение фруктозы, сорбита, ксилита в больших количествах	Метилмалоновая ацидемия
Анемия	Злокачественные новообразования	Салицилаты	
Феохромоцитома	Гемобластозы	Метанол, Этанол	
Эпилепсия	Инфекционные заболевания	Цианиды	

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ ЛАКТАТАЦИДОЗА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ:

- Повышенное образование лактата (прием бигуанидов, выраженная декомпенсация сахарного диабета, диабетический кетоацидоз, ацидоз другого генеза)
- Снижение клиренса лактата (поражение паренхимы печени, злоупотребление алкоголем)
- Одновременное снижение клиренса лактата и бигуанидов (нарушение функции почек, внутривенное введение рентгеноконтрастных средств)
- Тканевая гипоксия (хроническая сердечная недостаточность, ИБС, облитерирующие заболевания периферических артерий, тяжелые заболевания органов дыхания, анемии [фолиево-, В12- и железодефицитные])
- Сочетанное действие нескольких факторов, ведущих к накоплению лактата (острый стресс, выраженные поздние осложнения диабета, возраст >65 лет, тяжелое общее состояние, запущенные стадии злокачественных новообразований)
- Беременность

Диагностика

Клиническая картина	Стойкие боли в мышцах, не купирующиеся приемом анальгетиков Боли в сердце, не купирующиеся приемом антиангинальных препаратов Боли в животе Слабость, адинамия Головная боль Тошнота, рвота Артериальная гипотония Сонливость, переходящая в состояние оглушенности, ступора и комы Одышка, впоследствии – дыхание Куссмауля
Биохимический анализ крови и КЩС	Гиперлактатемия Декомпенсированный метаболический ацидоз «Анионный разрыв»: $Na^{+}+(Cl^{-}+HCO3^{-})$>16 мэкв/л, $HCO3^{-}$<18 мэкв/л

Лечение

ОСНОВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ЛЕЧЕНИЯ :

- уменьшение продукции лактата,
- удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись),
- борьба с шоком,
- восстановление КЩС,
- устранение провоцирующего фактора.

Уменьшение продукции лактата: Введение инсулина короткого действия по 2 – 5 ед в час в/в в «резинку» инфузионной системы или с помощью перфузора с 5% раствором глюкозы по 100–250 мл в час.

Удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись): Единственное эффективное мероприятие – гемодиализ.

Восстановление КЩС: Искусственная гипервентиляция (ИВЛ) для устранения избытка СО2. Введение щелочей (бикарбоната натрия) с крайней осторожностью в малых дозах (не более 50 мл 8, 5% раствора бикарбоната натрия однократно) (опасность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и усиления продукции лактата).

Борьба с шоком и гиповолемией: По общим принципам интенсивной терапии с использованием коллоидных плазмозаменителей и вазопрессоров.

Гипогликемическая кома и гипогликемии

ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА:

Избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа).

ПРОВОЦИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ:

- Нарушение диеты (пропуск своевременного приема пищи или недостаточное содержание в ней углеводов)
- Передозировка инсулина или препаратов сульфонилмочевины, в том числе с суицидальной целью
- Прием алкоголя
- Физические нагрузки (незапланированные или без принятия соответствующих мер профилактики гипогликемии)

- Нарушение функции печени и почек
- Неимение при себе легкоусваиваемых углеводов для незамедлительного купирования легкой гипогликемии

Диагностика гипогликемических состояний и ком

Клиническая картина	Адренергические симптомы: тахикардия, мидриаз, дрожь, бледность кожи, усиленная потливость, тошнота, сильный голод, беспокойство, агрессивность Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, парестезии, чувство страха, дезориентация, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; возможны судороги, преходящие парезы и параличи
Анализ крови	Гликемия ниже 2,8 ммоль/л (при коме – как правило, ниже 2,2 ммоль/л)

Лечение

Легкая гипогликемия: прием легкоусвояемых углеводов в количестве 1 – 2 ХЕ. Если гипогликемия вызвана инсулином продленного действия, то дополнительно съесть 1 – 2 ХЕ медленно усвояемых углеводов. Если гипогликемия возникла на фоне приема акарбозы, то принимается глюкоза.

Тяжелая гипогликемия: уложить пациента на бок, обеспечить проходимость дыхательных путей, при потере сознания больному нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!), в/в струйно 40% раствор глюкозы 20 – 100 мл до полного восстановления сознания или п/к (в/м) ввести 1 мл раствора глюкагона. При отсутствии восстановления сознания после введения глюкозы – начать капельное в/в введение 10% глюкозы и начать введение глюкокортикоидов. Если гипогликемическая кома вызвана передозировкой ТССП с большой продолжительностью действия, особенно у пациентов старческого возраста или при сопутствующем нарушении функции почек, в/в капельное введение 5–10% глюкозы продолжают до полной нормализации уровня гликемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
6. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Основы терапевтического обучения в диабетологии. Пособие для врачей. Москва. 2005.
7. Bartel B., Gau E. Fluid and Electrolyte Management //Critical Care Pharmacotherapeutics. Edited by Johnson TJ. Burlington, Jones & Barlett Learning Publishers. – 2012. – С. 125–50.
8. Brunton L. L., Chabner B., Knollmann B. C. (ed.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. – New York : McGraw-Hill Medical, 2011. – Т. 12.
9. Chiasson J. L. et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state //Canadian Medical Association Journal. – 2003. – Т. 168. – №. 7. – С. 859–866.

10. Chiasson J. L. et al. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state //Canadian Medical Association Journal. – 2003. – Т. 168. – №. 7. – С. 859–866.
11. Cryer P. E., Davis S. N., Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes //Diabetes care. – 2003. – Т. 26. – №. 6. – С. 1902–1912.
12. Davies J. E. The pharmacological basis of therapeutics. – 2007.
13. Dunger D. B. et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents //Pediatrics. – 2004. – Т. 113. – №. 2. – С. e133-e140.
14. Kebler R., McDonald F. D., Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis //The American journal of medicine. – 1985. – Т. 79. – №. 5. – С. 571–576.
15. Kitabchi A. E. et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes a consensus statement from the American Diabetes Association //Diabetes care. – 2006. – Т. 29. – №. 12. – С. 2739–2748.
16. Kitabchi A. E. et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes //Diabetes care. – 2001. – Т. 24. – №. 1. – С. 131–153.
17. Kraft M. D. et al. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit //American Journal of Health System Pharmacy. – 2005. – Т. 62. – №. 16. – С. 1663.
18. MacIsaac R. J. et al. Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies //Internal medicine journal. – 2002. – Т. 32. – №. 8. – С. 379–385.
19. Nicolis G. L. et al. Glucose-induced hyperkalemia in diabetic subjects //Archives of internal medicine. – 1981. – Т. 141. – №. 1. – С. 49–53.
20. Tannen R. L. Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis // Seminars in nephrology. – 1987. – Т. 7. – №. 3. – С. 263–273.
21. Thomas C. M. et al. Heparin-induced hyperkalemia //Diabetes research and clinical practice. – 2008. – Т. 80. – №. 2. – С. e7-e8.
22. Wilson R. F., Barton C. Fluid and electrolyte problems //Emergency medicine: a comprehensive study guide. 4th ed. New York: McGraw Hill. – 1996.
23. Wolfsdorf J., Glaser N., Sperling M. A. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents A consensus statement from the American Diabetes Association //Diabetes care. – 2006. – Т. 29. – №. 5. – С. 1150–1159.
24. Zoungas S. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death //New England Journal of Medicine. – 2010. – Т. 363. – №. 15. – С. 1410–1418.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

9.13. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СД

Диабетическая нефропатия

Это – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), приводящее к формированию узелкового или диффузного гломерулосклероза. ДН в настоящее время является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных СД, особенно СД 1 типа. ДН – самая распространенная причина развития хронической почечной недостаточности. Частота развития ДН колеблется от 40 до 50% у больных СД 1 типа и от 15 до 30% у больных СД 2 типа. Ею страдает треть пациентов, нуждающихся в заместительной терапии функции почек, является наиболее значимой среди других осложнений диабета для определения качества жизни больных;

С ДН связаны дорогостоящие прямые издержки системы медицинского обслуживания, включая время специалистов, стоимость лекарств и служб реабилитации. Другие издержки, включая затраты на социальные проблемы (инвалидность), пенсии и пособия. ДН значительно сокращает продолжительность жизни больных 2 типом диабета и является основной причиной смертности больных 1 типом диабета.

В настоящее время ДН относится к одной из наиболее частых причин хронической почечной недостаточности (ХПН). Её доля в структуре терминальной ХПН растет: этот рост обусловлен 3 причинами:

истинным увеличением частоты СД в общей популяции;

удлинением жизни больных СД благодаря современному эффективному лечению АГ и ИБС;

все более широкой отменой ограничений для лечения этих больных диализом и трансплантацией почки.

Развитие диабетической нефропатии при 1 типе СД

Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от длительности сахарного диабета. Частота развития ДН у больных с длительностью заболевания до 10 лет составляет около 5–6%, до 20 лет – 20–25%, до 30 лет – 35–40%, до 40 лет – 45%. Максимальный пик развития ДН приходится на сроки от 15 до 20 лет течения сахарного диабета. Частота развития ДН при СД 1 типа также зависит и от возраста, в котором дебютировал сахарный диабет. Так, частота обнаружения ДН достигает максимальной величины (44–45%) у лиц с развитием диабета в пубертатном возрасте от 11 до 20 лет, снижается до 30–35% при дебюте диабета после 20 лет и не превышает нескольких процентов при дебюте заболевания после 35 лет.

Развитие диабетической нефропатии у лиц с 2 типом СД

Эпидемиология ДН при СД 2 типа менее изучена, поскольку затрудненоточное установление времени начала заболевания. ТечениеДН при СД 2 типа более мягкое, чем при СД 1 типа и менее часто (в 5–10% случаев по сравнению с 45% при СД 1 типа) приводит к развитиютерминальной почечной недостаточности. При СД 2 типа прослеживается такая же, как и при СД 1 типа, зависимость частоты развития ДН от длительности заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

В настоящее время выдвинуто три теории, объясняющие возникновение диабетического поражения почек:

а) *метаболическая теория*, утверждающая, что первопричиной всех изменений в почках при диабете является длительно существующая гипергликемия и связанные с ней биохимические нарушения (неферментное гликозилирование белков, полиоловый путь обмена глюкозы, прямая глюкозотоксичность, нарушенный синтез глюкозаминогликанов – в частности, «гепарансульфата» – в базальных мембранах капилляров клубочков). Кроме того, немалую роль в прогрессировании ДН играет гиперлипидемия и связанные с ней отложения липидов в почечной ткани;

б) *гемодинамическая теория*, объясняющая формирование склеротических изменений в почках вследствие нарушения внутрипочечной гемодинамики, т. е. развитие внутриклубочковой гипертензии /высокого гидростатического давления внутри капилляров клубочков/ и гиперфильтрации (высокой скорости клубочковой фильтрации);

в) *генетическая теория*, связывающая развитие ДН с различными наследственными и генетическими факторами (в частности – с наличием наследственной предрасположенности к артериальной гипертензии; наличием генетического дефекта трансмембранного транспорта катионов; с полиморфизмом генов, регулирующих синтез ангиотензин-превращающего фермента и др.).

Все три механизма развития ДН тесно взаимосвязаны друг с другом. Так, например, гипергликемия вызывает не только биохимическое повреждение почечных структур, но и приводит к нарушению внутрипочечной гемодинамики (гиперфильтрации, внутриклубочковой гипертензии). В тоже время не у всех больных сахарным диабетом гипергликемия вызывает развитие ДН. Следовательно, имеется генетическая предрасположенность к изменению чувствительности (резистентности) сосудов почек к воздействию метаболических и/или гемодинамических факторов.

В настоящее время наиболее доказанной и оправданной считается гемодинамическая теория развития ДН. Согласно этой теории основным инициирующим фактором в развитии ДН является внутриклубочковая гипертензия, т. е. высокое гидростатическое давление, развивающееся внутри капилляров клубочков. Клиническим (лабораторным) проявлением внутриклубочковой гипертензии может служить гиперфильтрация, т. е. высокая скорость клубочковой фильтрации (более 140–150 мл/мин (1,73 м^2)). Длительное воздействие гидравлического давления внутри капилляров клубочков, оказывая мощное механическое давление на все структуры почек, в конечном итоге приводит к повышению проницаемости базальных мембран капилляров клубочков для белков, липидов и других компонентов плазмы. Вследствие этого, с одной стороны, белок попадает в мочу и появляется протеинурия, с другой – белок и липиды откладываются в межкапиллярном пространстве (в мезангиуме клубочков), стимулируя склероз почечной ткани. По мере прогрессирования склеротических изменений в почечной ткани происходит окклюзия клубочков почек, атрофия почечных канальцев и нарушается процесс фильтрации мочи. Поэтому постепенно гиперфильтрация, выявляемая на ранних стадиях ДН, начинает снижаться при появлении протеинурии и сменяется гипофильтрацией на выраженных стадиях ДН. Снижение клубочковой фильтрации неизбежно сопровождается нарастанием азотемии (креатинина, мочевины сыворотки крови) и появлением симптомов уремической интоксикации.

Основной причиной, вызывающей устойчивую внутриклубочковую гипертензию при сахарном диабете, считают развитие дисбаланса в регуляции тонуса приносящей (афферентной) и выносящей (эфферентной) артериол клубочков. Установлено, что при сахарном диабете приносящая артерия клубочков расширяется и теряет способность к сужению своего просвета. Доказано, что вызывают подобное нарушение тонуса афферентной артериолы следующие метаболические и гормональные факторы: гипергликемия – глюкагон – гормон роста – простациклин – эндотелиальный фактор релаксации. В тоже время тонус выносящей артериолы при сахарном диабете повышается, т. е. она сужается и становится более чувствительной к воздействию сосудосуживающих факторов (ангиотензин-I – катехоламины – тромбоксан A2 – эндотелин–1). Подобное несоответствие тонуса приносящих и выносящих сосудов клубочков и приводит к резкому повышению внутриклубочкового давления и развитию гиперфильтрации.

Кроме того, немалую роль в прогрессировании ДН играет системная артериальная гипертензия. Связано это, в первую очередь, с тем, что вследствие «зияния» афферентных (приносящих) артериол клубочков происходит беспрепятственная передача высокого системного артериального давления на сосуды клубочков, что увеличивает и без того высокое гидростатическое давление внутри капилляров клубочков.

Клиническая картина ДН характеризуется:

- Постоянной альбумин/протеинурией
- Повышением АД
- Прогрессивным снижением СКФ и падением функции почек.

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ НЕФРОПАТИИ

На ранних стадиях СД нефропатия течет скрыто, и клинически не диагностируется. Регистрируется лишь высокая скорость клубочковой фильтрации (гиперфильтрация) и почечного кровотока.

При появлении протеинурии – первого клинического признака нефропатии – СКФ начинает неуклонно снижаться со скоростью, примерно, 10 мл/мин в год, что приводит к развитию уремии уже через 5–7 лет с момента установления постоянной протеинурии.

Появление протеинурии свидетельствует о том, что патологический процесс становится необратимым. Протеинурия была впервые определена у больных СД еще 150 лет назад, однако её важное значение, как показателя серьезного и грозного осложнения диабета не было установлено до 1930-х годов.

ДН претерпевает определенные стадии прогрессирования и «естественное» течение ДН характеризуется следующими проявлениями:

- ранние функциональные изменения
- начальные структурные изменения
- микроальбуминурия
- протеинурия
- терминальная почечная недостаточность

С установлением микроальбуминурии как предиктора явной ДН, и установлением гломерулярнойгиперфильтрации и гипертрофии при диабете, обнаруживаемых уже в начале заболевания, возникла необходимость переопределения термина «диабетическая нефропатия», которая включала бы в себя эти изменения. Это было сделано введением новых стадий в развитии почечных поражений при диабете, которая предложена C.E.Mogensen в 1983 г., и которая учитывает поражение почек соответственно клинико-морфологическим признакам поражения почечной ткани. Экспертами ВОЗ она была рекомендована уже в 1995 г.

Таблица 9.13.1

Стадии развития диабетической нефропатии: По C.E. Mogensen (1983)

Стадия	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. **Гиперфункция и гипертрофия почек**	• Гипертрофия гломерул • Увеличение почечного кровотока • повышение СКФ (более 140 мл/мин) нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут),	Начало диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	• утолщение БМ капилляров клубочков • расширение мезангиума • сохраняется высокая СКФ • нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	2–5 лет от начала диабета
3. Начальная ДН	• Появление микроальбуминурии 30–300 мг/сут • нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала диабета
4.Выраженная нефропатия	• Протеинурия более 500 мг/сут. • СКФ нормальная или умеренно снижена • Артериальная гипертензия	После 10–25 лет
5. Уремия	• Снижение скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин • Артериальная гипертензия • Симптомы интоксикации	> 20 лет от начала диабета или через 5–7 лет от появления протеинурии

Классификация Mogensen являясь всеобъемлющей, в то же время не совсем отражает картину клинически выраженной нефропатии, что необходимо для определения объема терапевтических мер.

В настоящее время общее признание получила концепция хронической болезни почек (ХБП, CKD–chronickidneydisease), предложенная американскими нефрологами (K/DOQI, 2002, Национальный почечный фонд США) в которой стадии ХБП и ДН не разделяются, при этом ведущей характеристикой ДН является скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

По уровню СКФ, согласно последним рекомендациям (K/DOQI, 2013) выделяют 5 стадий хронического заболевания почек. Хроническая болезнь почек определяется как повреждение почек или снижение их функции в течение трех месяцев или более независимо от диагноза. 3-х месячное ограничение в качестве временного параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением или приводят к очевидным клинико-морфологическим признакам хронизации процесса.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 9.13.2.

СКФ [мл/мин/1,73 м^2)	С лабораторными признаками поражения почек	Без признаков поражения почек
≥90	1	0
89–60	2	0
59–30	3	3
29–15	4	4
<15, диализ	5	5

СКФ вычисляется по следующим формулам:

Формула Кокрофта-Голта:

СКФ (мл/мин)= [(140-возраст (годы) х масса тела(кг)] / 72 х креатинин сыворотки (мкмоль/л) х 0,85 (для женщин)

Формула MDRD (Modification of Dietin Renal Disease):

СКФ (мл/мин/1,73 м^2)=186 х (креатинин сыворотки) – 1, 154 х (возраст)) – 0,203 х 0,742 (для женщин) х 1,210 (для представителей негроидной расы)

Формула Шварца для детей:

СКФ (мл/мин) = 4300 х рост (м)/ креатинин сыворотки.

Диагноз диабетической нефропатии в соответствии с классификацией хронических болезней почек

При выявлении у больного СД микроальбуминурии или протеинурии будет ставиться диагноз с уточнением стадии ХБП (в зависимости от СКФ):

- ДН, стадия микроальбуминурии, ХБП 1,2,3 или 4
- ДН, стадия протеинурии, ХБП 1,2,3 или 4
- ДН, ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией)

При выявлении у больного СД снижения СКФ < 60 мл/мин, в отсутствие других признаков поражения почек (микроальбуминурии, протеинурии) будет ставится диагноз:

- ХБП 3 или 4
- ХБП 5 (лечение заместительной почечной терапией)

Диагностика диабетической нефропатии

- Наиболее ранним и достоверным методом диагностики ДН является тест на микроальбуминурию.
- Под термином «микроальбуминурия» понимают экскрецию альбумина с мочой в низких количествах (от 30 до 300 мг/сут).
- Такое количество белка не определяется при традиционном рутинном исследовании мочи, в связи с чем самая ранняя стадия ДН может быть не диагностирована.
- Но эта стадия является единственно обратимой при своевременном назначении патогенетической терапии.
- Микроальбуминурия – ранний предвестник нефропатии, артериальной гипертензии, пролиферативной ретинопатии и слепоты, периферической нейропатии, основной маркер для мониторинга ДН у больных СД.

Согласно рекомендациям Американской диабетической ассоциации (1997) и Европейской группы по изучению СД (1999), исследование микроальбуминурии

входит в перечень обязательных рутинных методов обследования больных СД 1 и 2 типа.

Скрининг ДН на разных стадиях ее развития:

при отсутствии протеинурии необходимо исследовать наличие микроальбуминурии:

У больных СД 1 типа:

- не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания (при дебюте диабета после пубертата),
- не реже 1 раза в год с момента установления диагноза в возрасте до 12 лет;

У больных СД 2 типа:

- не реже 1 раза в год с момента установления диагноза.

У беременных на фоне сахарного диабета или больных гестационным СД:

1 раз в триместр

При наличии протеинурии необходимо исследовать;

- Скорость нарастания протеинурии (в суточной моче)
- Скорость снижения СКФ (по клиренсу креатинина)
- Скорость нарастания артериальной гипертензии.

Все перечисленные исследования необходимо проводить не реже 1 раза в 4–6 месяцев.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТЕ

1. Поддержание строгого гликемического контроля

оптимальный уровень:

- гликемия натощак не более 6.3 ммоль/л,
- после еды < 8.0 ммоль/л.
- HbA1c < 7% (при норме 6.1%);

Не рекомендуется снижения уровня HbA1сниже 7% у лиц с риском развития гипогликемии

– для эффективной профилактики ДН компенсацию диабета следует поддерживать постоянно, на протяжении всей жизни.

Сахароснижающая терапия у больных с диабетической нефропатией корригируется при ДН (ХБП) 3стадии, когда увеличивается риск развития гипогликемических состояний за счет снижения функции почек. Дозы сахароснижающих средств при ХБП не меняются за исключением метформина и инсулина:

Метформин из-за опасности развития ацидоза противопоказан при креатинине плазмы >124 мкмоль/л (для женщин) и 133 мкмоль/л (для мужчин).

Доза инсулина снижается в зависимости от показателей гликемии вплоть до ее полной отменыпри терминальной стадии почечной недостаточности.

2. Коррекция почечных нарушений

а) немедикаментозное лечение:

- изменение образа жизни (прекращение курения, ограничение употребления алкоголя, увеличение физической активности: аэробные физические нагрузки по 30–40 мин 3–4 раза в неделю, уменьшение психического напряжения)
- применение малобелковой (<1.0 г/кг/сут) и в дальнейшем низкобелковой диеты (0.6 г/кг/сут или <40 г белка в сутки).

- ограничение потребления соли до 3 г в день (при норме 6–10 г в день).
- нормализация избыточной массы тела, устранение гиперлипидемии

б) медикаментозное лечение:

- гипогликемическая терапия
- антигипертензивная терапия
- гиполипидемическая терапия
- лечение анемии
- применение препаратов, восстанавливающих селективную проницаемость почечного фильтра (сулодексид)

3. Щадящий режим для почек

– Раннее и эффективное лечение инфекции мочевыводящих путей
– избегать применения нефротоксических препаратов
– избегать инвазивных диагностических процедур

Антигипертензивная терапия при диабетической нефропатии

При лечении у больных артериальной гипертензии на фоне диабетической нефропатии немедикаментозные методы лечения не теряют свое значение, а наоборот являются необходимыми методами комбинированной терапии. Если при соблюдении вышеуказанных немедикаментозных методов лечения уровень АД стабильно превышает 130/80 мм.рт.ст., то необходимо начать прием антигипертензивных препаратов.

Критерии антигипертензивной терапии

– В настоящее время для больных СД критическим уровнем АД **для всех возрастных групп**, выше которого следует начинать лечение, является **АД > 130/80 мм.рт.ст**.
– Желательный уровень АД < 140/90 мм рт.ст.
– Рекомендуемый уровень 130/80 мм рт.ст.
– Целевой уровень 125/75 мм рт.ст.

Следует подчеркнуть, что эти рекомендации оправданы при достаточной компенсации ХПН, отсутствии отеков и невысокого уровня креатинина.

Таблица 9.13.3

Основные группы антигипертензивных препаратов

Группа	препараты
Ингибиторы АПФ:	Каптоприл, эналаприл, лизиноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл, квинаприл, трандолаприл, беназеприл, цилазаприл
Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)	Лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан, телмисартан, эросартан
Диуретики	
Тиазидные и тиазидоподобные	Гидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид, ксипамид
Петлевые	Фуросемид, этакриновая кислота, буметанид, торасемид
Калийсберегающие	Альдактон, спиронолактон
Блокаторы кальциевых каналов (БКК)	
Дигидропиридиновые БКК-ДГП	Нифедипин, нифедипин-гитс, фелодипин, амлодипин, лацидипин, исрадипин
Недигидропиридиновые БКК-НДГП	Верапамил, верапамил-ср, дилтиазем
b	
Неселективные (b	Пропранолол, надолол, пиндолол, соталол, тимолол
Кардиоселективные (b	Атенолол, метопролол тартрат, метапролол сукцинат (XR), бисопролол, бетаксолол, небиволол, ацебуталол, целипролол, эсмолол, талинолол
Сочетанные (b	Карведилол, лабеталол

Способы коррекции липидных нарушений при ХБП у больных СД

Необходимость коррекции липидных нарушений у больных с ХБП очевидна уже на ранних стадиях болезни. Гиполипидемическая терапия на сегодняшний день – важнейший элемент нефропротективной стратегии, призванной тормозить прогрессирование ХБП, предупреждая или надолго отодвигая развитие почечной недостаточности. Принципы диетической и лекарственной терапии являются общими для гиперлипидемий любой этиологии. В разных ситуациях используются и препараты, препятствующие всасыванию липидов в кишечнике, – секвестранты желчных кислот (анионообменные смолы – холестирамин, колестипол; неспецифические энтеросорбенты, специфические энтеросорбенты холестерина), и препараты, усиливающие катаболизм ТГ, – фибраты (клофибрат, безафибрат, гемфиброзил, ципрофибрат, фенофибрат), и препараты, снижающие выработку ЛПНП и ЛПОНП, – производные никотиновой кислоты (никофураноза, аципимокс, Эндурацин), и препараты на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омакор, Омеганол, рыбий жир, Максепа, Эйконол, Полиен и т. п.). Актуальна и комбинированная терапия с использованием препаратов разных групп (таблица 4). Однако при комбинированной терапии, при всей ее актуальности, приходится учитывать почечный метаболизм фибратов и необходимость корректировки дозы и очень тщательного мониторинга в связи с повышенным риском развития рабдомиолиза. Наиболее эффективным алгоритмом предупреждения рабдомиолиза, рекомендуемым специалистами, является исследование КФК в группах риска до начала приема с повторными исследованиями уровня фермента через 10 дней, месяц от начала приема и при возникновении мышечного дискомфорта. К счастью, острый некроз скелетных мышц встречается редко, признаком рабдомиолиза и поводом к срочной отмене препарата во избежание повреждения почек служит уровень КФК, в 10 раз выше верхней границы нормы. При этом не следует забывать, что причинами повышения КФК, не связанными с приемом статинов, могут быть интенсивные физические нагрузки, гипотиреоз, алкоголизм, травмы, судороги, употребление кокаина и амфетаминов, дефицит витамина D.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 9.13.4

Алгоритм ведения гиперлипидемии при ХБП (3–5) стадии

Нарушение	Алгоритм ведения (с коррекцией дозы в соответствии с СКФ)
ХБП 3–4 ст. (СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м²)	
↑ХС ЛПНП	Аторвастатин±эзетимиб Флувастатин±эзетимиб
Смешанная дислипидемия	Аторвастатин или флувастатин±эзетимиб Флувастатин+гемфиброзил, 600 мг±эзетимиб Статины+Омега–3 ПНЖК, ±эзетимиб Статины+фенофибрат 48 мг/с, ±эзетимиб
Очень высокий уровень ТГ (ТГ≥500 мг/дл)	Гемфиброзил, 600 мг Омега–3 ПНЖК 3–4 г/сут Фенофибрат 48 мг/сут
ХБП 5 ст. (гемодиализ или СКФ <15 мл/мин/1,73 м²)	
↑ХС ЛПНП	Аторвастатин (10–80 мг) или флувастатин 40 мг/сут±эзетимиб
Смешанная дислипидемия	Аторвастатин или флувастатин 40 мг/сут±эзетимиб 10 мг//сутили Омега–3 ПНЖК 3–4 г/день
Очень высокий уровень ТГ	Омега–3 ПНЖК 3–4 г/день или гемфиброзил 600 мг

Коррекция анемии у больных с диабетической нефропатией

Анемия является неизменной спутницей хронических болезней почек любой этиологии, но при СД она развивается намного быстрее и чаще, чем в общей популяции больных с почечной патологией. Являясь осложнением ХБП, анемия сама по себе усугубляет течение диабетической нефропатии и является маркером прогрессирования как сердечных, так и почечных осложнений.

Анемия определена как уровень гемоглобина ниже 13, 5 г/дл у мужчин и ниже 12 г/дл у женщин. Обязательным и первоначальным компонентом лечения анемии является определение запасов железа и назначение препаратов железа. При адекватной коррекции анемии препаратами железа можно поддерживать целевые уровни гемоглобина только монотерапией этими препаратами. Целевым считается уровень гемоглобина 11 г/дл для пациентов с ХБП.

Этиология анемии при почечной патологии многофакторна. Уже на ранних стадиях диабетической нефропатии фиброзу подвергаются перитубулярные фибробласты коркового слоя почек, продуцирующие эритропоэтин в ответ на гипоксию и вазоконстрикцию. С заместительной целью при лечении анемии у больных с ХБП рекомендуется применение препаратов, стимулирующих эритропоэз – эритропоэтинов. Эритропоэтины рекомендуется назначать в дополнение к препаратам железа только при снижениигемоглобина крови до 90 г/л или гематокрита крови ниже 30%. Целевыми уровнями гематокрита у больных с диабетической нефропатией является 30–33%. Своевременная коррекция анемии препаратами железа и эритропоэтинами замедляет развитие микроваскулярных и макроваскулярных осложнений.

МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

***Первичная** – профилактика у вновь выявленных больных сахарным диабетом.*

***Цель** – предупреждение появления микроальбуминурии.*

Меры:

- поддержание оптимальной компенсации (HbA1c < 7.0%)
- применение ингибиторов АПФ даже при нормальном АД

***Вторичная** –у больных сахарным диабетом с микроальбуминурией или повышением АД*

***Цель** – предупреждение прогрессирования патологических изменений в почках и прогрессирования микроальбуминурии*

Меры:

- поддержание оптимальной компенсации (HbA1c < 7.0%)
- применение ингибиторов АПФ в низких дозах при нормальном АД и в среднетерапевтических – при повышении АД
- гиполипидемические препараты
- ограничение животного белка в диете (< 1,0 г/кг/сут)

***Третичная** – у больных с клинически выраженной нефропатией (протеинурией).*

***Цель** – предупреждение прогрессирования протеинурии, патологических изменений в почках и развития ХПН*

Меры:

- оптимальная компенсация углеводного обмена;
- поддержание АД 120–130 / 75–85 ммрт.ст., преимущественно иАПФ;
- низкобелковая диета (<0,6–0,8 г/кг/сут);
- коррекция дислипидемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007й., 90б.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.Эндокринология. Москва, Медицина 2000г., 630 с.
3. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю. Основы терапевтического обучения в диабетологии. Пособие для врачей. Москва. 2005, 124 с.
4. Л.И.Данилова, Н.А. Ярошевич. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. Минск, 2009; 68 с.
5. Э.Питерс-Хармел, Р.Матур. Сахарный диабет диагностика и лечение. Перевод с английского. 2008г.
6. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009г., 36 стр.
7. Brenner B. M. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345. – №. 12. – С. 861–869.
8. Brunton L. L., Chabner B., Knollmann B. C. (ed.). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. – New York : McGraw-Hill Medical, 2011. – Т. 12.
9. Cooper M. E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy //The Lancet. – 1998. – Т. 352. – №. 9123. – С. 213–219.
10. Cooper M. E. Pathogenesis, prevention, and treatment of diabetic nephropathy //The Lancet. – 1998. – Т. 352. – №. 9123. – С. 213–219.
11. Davies J. E. The pharmacological basis of therapeutics. – 2007.
12. Dronavalli S., Duka I., Bakris G. L. The pathogenesis of diabetic nephropathy //Nature clinical practice Endocrinology & metabolism. – 2008. – Т. 4. – №. 8. – С. 444–452.

13. Gross J. L. et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment //Diabetes care. – 2005. – Т. 28. – №. 1. – С. 164–176.
14. Lewis E. J. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345. – №. 12. – С. 851–860.
15. Lewis E. J. et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy //New England Journal of Medicine. – 1993. – Т. 329. – №. 20. – С. 1456–1462.
16. Mogensen C. E., Christensen C. K. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients //New England Journal of Medicine. – 1984. – Т. 311. – №. 2. – С. 89–93.
17. Parving H. H. et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2001. – Т. 345. – №. 12. – С. 870–878.
18. Ruggenenti P. et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes //New England Journal of Medicine. – 2004. – Т. 351. – №. 19. – С. 1941–1951.
19. Salem M. M., Rosa R. M., Batlle D. C. Extrarenal potassium tolerance in chronic renal failure: implications for the treatment of acute hyperkalemia //American journal of kidney diseases. – 1991. – Т. 18. – №. 4. – С. 421–440.
20. Viberti G. C. et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus //The Lancet. – 1982. – Т. 319. – №. 8287. – С. 1430–1432.
21. Wolf G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology //European journal of clinical investigation. – 2004. – Т. 34. – №. 12. – С. 785–796.
22. Wolf G., Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications // Kidney international. – 2005. – Т. 67. – №. 3. – С. 799–812.

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ДИАЛИЗОМ

Пациенты с острой почечной недостаточностью, имеют относительно быструю потерю функцию почек и соответствующую тенденцию к развитию клинических проявлений, требующих незамедлительного внимания. В отличие от них у пациентов с хронической почечной недостаточностью, снижение функций почек, как правило, развивается медленно в течение нескольких месяцев или лет; и они в основном поступают в отделения неотложной помощи с подострыми или хроническими симптомами, часто с прогрессирующим характером, или с острыми проблемами, связанными с наслоением заболеваний.

У пациентов с острой почечной недостаточностью, обратимые изменения в почках и сохранность функций почек остаются в высоких приоритетах. Хроническая же почечная недостаточность, напротив, – необратимое состояние, которое можно лечить только путем гемодиализа или трансплантации почек.

Патофизиология

Хроническая почечная недостаточность характеризуется необратимыми потерями нефронов и рубцеванием их, и часто невозможно поставить этиологический диагноз, даже при патологоанатомическом исследовании. Терминальная стадия почечной недостаточности (ХПН) это хроническое состояние, при котором СКФ снижается до очень низкого уровня, и начинают выявляться клинические симптомы. Можно ожидать развитие серьезных, угрожающих жизни осложнений, если вовремя не начать процедуру диализа или провести трансплантацию почек.

Причины хронической почечной недостаточности многочисленны, также как и при острой почечной недостаточности. Они могут быть классифицированы как: преренальные (сосудистые), интраренальные (клубочковые и тубулоинтерстициальные), и постренальные (обструктивные). От одной трети до половины причин ХПН связано с клубочковыми заболеваниями, в которых диабетическая нефропатия составляет одну большую группу.

Прогрессирующая потеря функции почек в конечном итоге приводит к синдрому, под названием уремия. Клинические проявления обычно не проявляются, до тех пор, пока СКФ не снизится примерно более чем на 75% от нормальной величины, и это несмотря на то, что лабораторные отклонения могут быть выраженными. Это происходит потому, что оставшиеся функционирующие нефроны, способны достаточно хорошо компенсировать утерянную функцию. Тем не менее, значительное количество продуктов метаболизма – уремические токсины, накапливаются в организме.

Основные проявления уремии:

РАССТРОЙСТВА ГОМЕОСТАЗА

Баланса натрия

Водного баланса

Гиперкалиемия

Метаболический ацидоз

Гиперкальциемия

Гиперфосфатемия

Гипермагниемия

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Азотемия

Снижение толерантности к глюкозе

Гиперлипидемия

СИСТЕМНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОРГАНЫ

Сердечно-сосудистые

Гипертония, перегрузки объема, перикардит

Легочные

Отек легких, плеврит

Неврологические

Вялость, трудности с концентрацией внимания, изменение психического состояния, судорожные припадки, миоклонические подергивания, тремор, икота, судороги, периферическая нейропатия

Желудочно-кишечные

Анорексия, тошнота, рвота, желудочно-кишечные язвы, панкреатит

Опорно-двигательного аппарата

Вторичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, кристально-индуцированный артрит, миопатия, спонтанный разрыв сухожилия, кистевой туннельный синдром

Гематологические

Анемия, извращенный иммунитет, качественные аномалии тромбоцитов

Многие из этих проявлений корректируются или проходят после диализа, а некоторые нет. У больных с хронической почечной недостаточностью все это, как

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

правило, развивается постепенно, но некоторые в результате дисфункции могут развиться остро.

ДИАЛИЗ

Пациенты с ХПН в основном находятся на хроническом гемодиализе или хроническом амбулаторном перитонеальном диализе (ХАПД). Несмотря на то, что они регулярно осматриваются своими нефрологами и медсестрами, они продолжают часто поступать в отделения неотложной помощи, за счет осложнений хронической почечной недостаточности, которые не корригируются путем диализа, а также с осложнениями лежащих в основе системных заболеваний, и осложнениями самой диализной терапии.

По сравнению с другими пациентами, у диализных больных способность переносить стрессы интеркуррентных заболеваний или травм значительно меньше. Кроме того, существует повышенный риск ятрогенных заболеваний из-за неправильного введения жидкости или лекарств. Даже на первый взгляд безобидные вещи, как антациды или клизмы могут вызвать серьезные проблемы. Врачам, оказывающим помощь пациентам с ХПН, следует иметь сборники, содержащие рекомендации для коррекции доз препаратов при почечной недостаточности [2].

Существуют ряд серьезных проблем, которые обычно встречаются как у диализных пациентов, так и у пациентов с хронической почечной недостаточностью, которые еще не перешли на диализную терапию. В общем, этот подход является одинаковым в обеих группах пациентов. Два основных модальности диализа, гемодиализ и ХАПД, которые сами связаны с определенными осложнениями, с которыми врач скорой помощи должен быть знаком.

Обратимые факторы и излечимые причины хронической почечной недостаточности

ОБРАТИМЫЕ ФАКТОРЫ

Гиповолемия
Застойная сердечная недостаточность
Тампонада перикарда
Тяжелая гипертензия
Катаболические состояния/ нагрузки протеинами
Нефротоксические вещества

УСТРАНИМЫЕ (ЛЕЧИМЫЕ) ПРИЧИНЫ

Стеноз почечной артерии
Злокачественная гипертония
Острый интерстициальный нефрит
Гиперкальциемическая нефропатия
Множественная миелома
Васкулит (например, системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, узелковый периартериит)
Обструктивная нефропатия?
Рефлюксная нефропатия?

ГЕМОДИАЛИЗ

Во время гемодиализа гепаринизированная кровь пациента проходит через экстракорпоральный контур диализатора, в котором она находится в контакте с искусственной мембраной диализатора. Вода и растворенные вещества из крови диффундируют через эту мембрану для нормализации объема крови и коррекции метаболических нарушений. Количество переходящей жидкости зависит от давления, при котором кровь прокачивается через диализатор. Гемодиализ обычно выполняется несколько раз в неделю в течение 3 – 5 часов за лечение. Высокая скорость течения крови, которое необходимо, для того чтобы сделать этот процесс эффективным, вызывает необходимость создания специального доступа в кровоток пациента, как правило, через хирургически созданную артериовенозную фистулу или с помощью искусственного сосудистого трансплантата, оба из которых, как правило, помещаются в руке. У гемодиализных пациентов могут развиться проблемы, связанные с проходящей системной антикоагуляцией, а также с повторными пункциями, для доступа к проведению гемодиализа.

Сосудистый доступ должен выполнятся с осторожностью, чтобы не вызвать тромбоз или кровотечение или внесения инфекции.

Гемодиализные пациенты могут поступать в отделение неотложной помощи с различными жалобами, связанными с сосудистым доступом. Кровотечение из места недавней пункции, как правило, легко остановить с помощью продолжительной и крепкой фиксации, при этом не закрывая просвет вены на месте давления.

Перитонеальный диализ

При постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) брюшная полость пациента является той самой мембраной, через которую происходит диффузия воды и растворов. Стерильная жидкость для диализа вводится в брюшную полость через катетер Тенкхоффа, имплантированного хирургическим путем. После периода покоя, который составляет от 4 до 8 часов, производится замена на свежую жидкость. Замена производится пациентом дома обычно 4 раза в день, 7 дней в неделю с помощью стерильного приспособления для замены.

Как и при гемодиализе при проведении ПАПД у больных множество проблем связано с устройствами доступа, в данном случае, речь идёт о перитонеальном катетере. Наличие в брюшной полости нескольких литров жидкости может вызывать ряд проблем общего характера, к числу которых относятся ограниченность вентиляции и напряжение мышц брюшной стенки, а также паховые грыжи. На сегодняшний день наиболее общей проблемой является перитонит, в основе которого, вероятно, лежит случайное инфицирование брюшной полости при замене или прямая инвазия организмами в месте выхода инфицированного катетера.

Инфекция

Инфекции являются основными причинами гибели больных на диализе, инфекция доступа и перитонит являются наиболее общими видами инфицирования у больных на гемодиализе и ПАПД, соответственно. Хотя существуют данные о нарушении клеточно-опосредованного иммунитета при уремии, большинство инфекций вызывается патогенами, а не условно-патогенными организмами. Основная проблема, встающая перед клиницистом, заключается в том, что классические проявления не очевидны. Некоторые проявления инфекций можно приписать хронической почечной недостаточности как таковой, эффектам диализа или наличию другого заболевания.

Гипотензия

Пониженное кровяное давление наблюдается у больных на гемодиализе во время этой процедуры или сразу после неё, но спонтанно корригируется или хорошо реагирует на инфузионную терапию. Обычно гипотензия является следствием быстрой замены жидкостей или электролитов. Больным на ПАПД снижение

кровяного давления не грозит, однако, у них может наблюдаться уменьшение объёма межклеточной жидкости в том случае, если потеря жидкости при диализе не уравновешивается её поступлением. Следует знать о других потенциально опасных причинах гипотензии. Сепсис, приём лекарственных средств, дисфункция миокарда, аритмия, инфаркт миокарда и тампонада полости перикарда могут наблюдаться у лиц как на гемодиализе, так и на ПАПД, при этом острые нарушения уровней электролитов, сосудистая нестабильность, анафилактическая реакция и воздушная эмболия более характерны для больных на гемодиализе.

Диспное и объёмная перегрузка

Затруднённость дыхания у больных на диализе обычно бывает следствием объёмной перегрузки. У больных на гемодиализе оно обычно развивается в промежутке между процедурами. Такой способ как физическое обследование не всегда бывает надёжным для выявления объёмной перегрузки у таких больных, и даже рентгенография грудной клетки может ввести в заблуждение. Наиболее полезной подсказкой является наличие в истории болезни данных о недавнем увеличении веса тела. Методом лечения объёмной перегрузки является диализ, но существует несколько мер, так называемой, выжидательной терапии. Следует провести оксигенотерапию, при этом больной должен сидеть. Быстрым способом, не требующим внутривенного вливания, является приём таблетки нитроглицерина под язык; зачастую это приносит облегчение очень быстро посредством снижения пред-и постнагрузки на мышцы желудочка сердца.

Лечение отёка лёгких при почечной недостаточности

Диализ

Кислород

Приём нитроглицерина (под язык или внутривенно)

Боль в груди

При болевых ощущениях в груди у больного на диализе врачу неотложной помощи прежде всего следует рассмотреть возможность наличия у него коронарной болезни сердца, поскольку среди больных на диализе высока смертность именно в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и потому что у большинства таких больных выявляются такие факторы риска как гипертензия, гиперлипидемия и непереносимость углеводов. К этому следует добавить влияние хронической анемии и периодическую или хроническую объёмную перегрузку. В связи с транзиторными гипоксией и пониженным кровяным давлением процедура гемодиализа сама по себе часто является дополнительным ишемическим стрессом для миокарда.

При подозрении об ишемическом характере боли в груди проводятся те же мероприятия, что проводятся в подобном случае у других больных, но особое внимание следует уделить таким факторам, как объёмная перегрузка, гипертензия и анемия.

Разумеется, боль в груди может быть следствием иных причин, но у больного на диализе при исключении ишемии миокарда всегда следует рассмотреть возможность перикардита. Перикардит (и тампонада) может иметь место даже у больных, хорошо переносящих и реагирующих на диализ. Субъективные и объективные признаки таковы же, как в у больных, не нуждающихся в диализе

Кровотечение

У больных на диализе кровотечения – это относительно частое явление, причём отчасти это связано с дисфункцией тромбоцитов (которая не полностью корригируется диализом), а у больных на гемодиализе – с транзиторной антикоагуляцией.

Неврологическая дисфункция

Во время процедуры гемодиализа и сразу после её проведения частым явлением бывает неврологическая дисфункция в форме синдрома нарушенного равновесия. Типичными лёгкими её проявлениями являются головная боль, тошнота и судороги мышц, в более тяжелых случаях возможно изменение психического статуса и большие эпилептические припадки. По некоторым причинам считается, что нарушение равновесия является следствием проходящих при диализе быстрых потоков жидкостей и растворов, это совпадает с удалением больших объёмов жидкости или коррекцией значительных метаболических или электролитических нарушений при гемодиализе (при ПАПД такого не происходит). Обычно это состояние проходит в течение нескольких часов после завершения лечения, а симптомы быстро реагируют на внутривенное вливание маннитола или гипертонического солевого раствора во время диализа.

Нарушения уровней электролитов

Повышенное содержание калия в крови представляет собой одно из наиболее частых угрожающих жизни состояний у больных получающих гемодиализ, с острой или хронической почечной недостаточностью. Это состояние обычно является следствием несоблюдения больным соответствующих ограничений в пище или схемы диализа. Повышенное содержание калия в крови в особенности опасное состояние, поскольку протекает практически бессимптомно до того момента, когда развиваются опасные кардио эффекты. Хотя многие больные на диализе переносят хроническую гиперкалиемию средней степени (6–7 мЭкв/л), уровень калия в этом диапазоне должен считаться потенциально опасным потому, что неблагоприятные эффекты могут развиваться очень стремительно. Более того, ЭКГ обычно бывает почти нормальной даже при сильной гиперкалиемии и не может служить надёжным средством для исключения опасности развития серьёзных гиперкалиемических осложнений. Поэтому уровни калия в сыворотке должны всегда проверяться.

У больных на ТСПН могут иметь место и другие нарушения уровней электролитов при самых различных состояниях, но наиболее важными и наиболее общими из них являются гипокальциемия и гипермагниемия. Симптомы гипокальциемии могут наблюдаться у больных, не принимающих витамин D и кальций-содержащие добавки, в особенности, когда для лечения гиперкалиемии или сильного ацидоза применяется внутривенное введение бикарбоната. Симптоматическую гипокальциемию следует лечить внутривенным введением глюконата кальция или хлорида кальция.

На ТСПН лёгкая гипермагниемия является общим состоянием, но симптомы обычно не проявляются до тех пор, пока уровни магния не достигают <4 мг/дл. Симптоматическая гипермагниемии почти всегда бывает следствием неконтролируемого употребления магний-содержащих антацидов или слабительных. Внутривенно вводимый кальций действует как прямой антагонист нейромышечным эффектам гипермагниемии, но в отсутствие почечного пути экскреции, удаление магния из организма требует неотложного диализа.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Показания для экстренного диализа

Отёк лёгких

Сильная неконтролируемая гипертензия

Гиперкалиемия

Другие сильные нарушения уровней электролитов или ацидоз

Передозировка

Перикардит

Такие симптомы уремии, как летаргия, спутанность сознания, порхающий тремор и рвота, указывают на необходимость диализа, но показаниями для экстренного диализа они не являются. Аналогично этому уровни креатинина в сыворотке и остаточного азота мочевины лишь грубо коррелируют с симптомами уремии или жизнеугрожающими метаболическими нарушениями и сами по себе не являются показаниями к экстренному диализу. Признаки перикардита с тампонадой или без неё часто рассматриваются как показания к экстренному или интенсивному диализу, но перикардит может развиться и у больных на хорошо налаженном диализе и потому непонятно остаётся ли риск ухудшения состояния больного повышенным в том случае, если не начать интенсивное лечение перикардита.

Ключевым компонентом решения всех видов проблем у больных на диализе в условиях отделения неотложной медицинской помощи должна быть возможность консультирования с нефрологом больного или специалистом со средним медицинским образованием, получавшим специализацию по ПАПД. Однако врач отделения неотложной медицинской помощи должен быть осведомлен о методах оценки состояния и лечения больного на диализе настолько, чтобы уметь осуществить их на практике как можно быстрее.

ОБЩИЕ ПРОСЧЁТЫ

- Неспособность определить поддающиеся лечению факторы у больных с обратимым компонентом хронической почечной недостаточности
- Способствование развитию ятрогенного заболевания посредством введения ненадлежащей жидкости или препарата
- Использование, предназначенного для гемодиализа, васкулярного доступа для отбора образцов крови, измерения кровяного давления или внутривенного вливания
- Неспособность определить инфекцию васкулярного доступа у больных на гемодиализе или наличие перитонита у больных на ПАПД в связи с отсутствием специфических данных анамнеза и физикального обследования
- Неспособность поставить диагноз тампонады перикарда в связи с отсутствием у больного всех классических объективных и субъективных признаков
- Неспособность купировать объёмную перегрузку в связи с отсутствием специфических данных
- Неспособность определить наличие стенокардии как причину усиливающейся стенокардии или одышки
- Ошибка рассмотрения синдрома нарушения равновесия в качестве основы любой неврологической дисфункции
- Неспособность найти доказательства наличия гиперкалиемии по результатам тестов крови или по ЭКГ

- Индуцирование симптоматической гипокальциемии посредством неправильно рекомендованного введения бикарбоната

Гиперкалиемия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гиперкалиемия является наиболее распространенным состоянием среди больных с хронической почечной недостаточностью. Клинические проявления гиперкалиемии наиболее выражены в сердечно-сосудистой и нервно-мышечной системах. Сердечные проявления гиперкалиемии (таблица 1) являются наиболее распространенными и часто не проявляются другими симптомами до наступления опасной для жизни аритмий и остановки сердца. Нервно-мышечные проявления клинически проявляются реже, и могут включать в себя снижение глубоких сухожильных рефлексов, слабость и недостаточность дыхательных мышц. Клинические проявления гиперкалиемии усиливаются сопутствующей гипонатриемией или гипокальциемией и имеют тенденцию к усугублению, когда концентрация сывороточного калия возрастает быстро.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Существуют четыре главных причин повышения уровня сывороточного калия: искусственная гиперкалиемия, чрезмерное потребление калия, снижение почечной экскреции калия и неравномерное трансклеточноераспределение. Таблица 2 описывает дифференциальную диагностику и этиологию гиперкалиемии.

ЭКГ Проявления Гиперкалиемии *

РАННИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Высокие остроконечные зубцы T (заостренные)

Укорочение интервала QT

ПОЗДНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Удлинение комплекса QRS

Увеличение интервала PR

Низкая амплитуда P-зубца

Повышение или депрессия сегмента ST

ГЛУБОКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Отсутствие зубцов – P

Отмеченный ранее удлиненный QRS комплекс

Синусообразные волны

Фибрилляция желудочков

Асистолия

*Приведенные измененияна ЭКГ связаны с грубым повышением концентрации калия в сыворотке крови. Опасные для жизни аритмии могут возникнуть даже при умеренном повышение концентрации калия.

Этиология и дифференциальная диагностика гиперкалиемии

ИСКУССТВЕННАЯ ГИПЕРКАЛИЕМИЯ

Гемолиз вне сосудов или по причине венепункции

Чрезмерный лейкоцитоз или тромбоцитоз

Мягкие упражнения предплечья во время венепункции

Обычные упражнения в течение 20 минут после венепункции

Лабораторные ошибки

Простудные агглютинины

ПОВЫШЕННОЕ ПОСТУПЛЕНИЕ КАЛИЯ

Оральные или внутривенные введения калия
Пенициллин калиевая соль
Массивное переливание крови
Внутрисосудистый гемолиз
Ожоги
Сдавленные травмы
Брыжеечный или мышечный инфаркт
Лизис опухоли вследствие химиотерапии или лучевой терапии

СНИЖЕНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ЭКСКРЕЦИИ КАЛИЯ

Острая почечная недостаточность
Хроническая почечная недостаточность
Гипоальдостеронизм
Лекарства
Нестероидные противовоспалительные препараты
Циклоспорин
Гепарин
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
Калий сберегающие диуретики

ТРАНСКЛЕТОЧНОЕ НЕРАВНОМЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Ацидемия
Гиперкалиемический периодический паралич
Сукцинилхолин
Передозировкабольшими дозами дигиталиса
Дефицит инсулина
Бета блокаторы
Причины, повышающие осмотическое давление
Маннитол
Гипергликемия (эндогенная или экзогенная)

ОЦЕНКА В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Диагноз гиперкалиемии следует подозревать у пациентов с любым из предрасполагающих условий, перечисленных в таблице 2, особенно с хронической почечной недостаточностью или острой почечной недостаточностью. Предположительный диагноз гиперкалиемии основана на изменениях ЭКГ. Если выявляютсяпредполагаемые диагностические критерии, должны начаться непрерывный мониторинг сердечной деятельности и конкретные терапевтические меры против гиперкалиемии до лабораторного подтверждения. Окончательный диагноз гиперкалиемия устанавливается путем определения уровня сывороточного калия, концентрации калия в плазме и цельной крови.

Искусственнуюгиперкалиемию следует подозревать в соответствующих клинических условиях, когда у пациента нет симптомов, признаков или изменений ЭКГ, соответствующих гиперкалиемии. Непрерывный мониторинг сердца долженпродолжаться, в то время как концентрация калия измеряетсяво втором образце крови.

Измерение уровня калия в плазме необходимо для подтверждения искусственной гиперкалиемии, которая возникла вследствиемассивного лейкоцитоза или тромбоцитоза; повышение сывороточной концентрации калия в этом случае

происходит за счет высвобождения калия из тромбоцитов или лейкоцитов во время их свертывания.

ВЕДЕНИЕ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ И ДИСПОЗИЦИЯ

Изменения на ЭКГ только грубо коррелируют с изменениями сывороточного уровня калия, несмотря на то, что опасные эффекты обычно не происходят ниже уровня 6, 5 ммоль/л, рекомендуется проводить непрерывный мониторинг сердечной деятельности всегда, когда уровень калия в сыворотке повышен. При присутствии изменений на ЭКГпоказанаспецифическая терапия.

При умеренном повышении уровня калия и при отсутствии клинических и ЭКГ признаков гиперкалиемии, нужно выявить наиболее вероятнуюпричину гиперкалиемии и предпринять шаги, для исправления выявленных предрасполагающих факторов. Например, прекращения оральных добавокили препаратовкалия. Конечноже должна быть исключена ложная гиперкалиемия. Удостоверившись, что уровень калия в сыворотке крови не будет повышаться и дальше, пациента можно выписать для последующих амбулаторных наблюдений, и для дальнейшей оценки нужно повторно определять уровень калия в течении48–72 часов. Пациенты с повышенным уровнем калия в сыворотке крови должны находиться под наблюдением в стационаре.

При присутствии на ЭКГ, или клинических признаков гиперкалиемии, показан непрерывный мониторинг сердечной деятельности и специфическая терапия. Эти пациенты должны быть приняты в отделение интенсивной терапии с непрерывным сердечным мониторингом.

Кальций является первичным препаратом для лечения тяжелой гиперкалиемии, потому что его терапевтический эффект проявляется почти мгновенно, и продолжается примерно от 30 до 60 минут. Кальций не влияет на внеклеточное или общее количество содержания калия в организме, но действует на электрофизиологические механизмыстабилизирующие клеточные мембраны.Доза составляет 5 мл 10% хлорида кальция (13, 6 ммоль/10 мл) или 10 мл 10% глюконата кальция (4, 6 ммоль/10 мл) для внутривенного введения в течениеминимум 2-х минут и повторяются через 5 и 10 минут, если это необходимо.Внутривенные введения кальция должныпроводится для лечения тяжелой гиперкалиемии и сердечных проявлений, требующих немедленного вмешательства. Это является относительно безопасным методом, хотя может вызвать кратковременную гиперкальциемию с сопутствующими побочными эффектами.

Внутривенное введение гидрокарбоната натрия также имеет терапевтический эффект, который начинается в течение нескольких минут и длится от 1 до 2 часов.Как и кальций, это выжидательная мера, вызывает переход калия из внеклеточного во внутриклеточное пространство без изменения общего содержания калия в организме. Дозасоставляет одну или две ампулы (около 50 ммоль/амп) для внутривенноговведения в течение приблизительно 2 минут, и повторяется через 15 минут, если это необходимо.Потенциальные осложнения $NaHCO_3$ включаютв себя значительный алкалоз, гипернатриемию, гиперосмолярность, гиперволемиею, сдвиг кривой оксигемоглобина влево, и учащение гипокальциемических тетаний.

Глюкозасовместнодействуяс инсулином, выводят калий из внеклеточного во внутриклеточное пространство, но также не меняют общего содержания калия в организме. Таким образом, они являются еще одним средством для того что-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

бы выиграть время, пока не может быть выполненорадикальное лечение. Терапевтический эффект начинается в течение 30 до 60 минут и продолжаются 4–6 часов. Глюкоза и инсулин должны всегда использоваться в комбинации, даже у недиабетиков, потому что в критическом состоянии у пациентас гиперкалиемией-не происходит адекватного ответа эндогенным инсулином.По причине того, что болюснаятерапия вызывает острые изменения осмотического давления, которое может временно ухудшить гиперкалиемию. некоторые врачи предпочитают введениеего путем инфузии. Обычно это вливание 500 мл 10% глюкозы с десятью единицами инсулина, в течение 30–60 минут. Возможные осложнения глюкозо-инсулиновой терапии включают гипогликемию и гиперосмолярность.

Бета-адренергическая стимуляция приводит к движению калия в клетки, былиисследованы эпинефрин и альбутерол(сальбутамол) на их калий понижающие эффекты.

Так ингаляционно распыленный альбутерол достоверно снижает сывороточный K^+ в течение как минимум 2 часов у пациентов с гиперкалиемией, получающих диализ, без значительных побочных эффектов. Доза имеющая от 10 до 20 мг (4–8 брызга, которые обычно назначаются для стандартного лечения при астме) способствует снижению калия на 0,5–1,0 ммоль/л. Дальнейшие анализы могут дать дополнительные сведенияоптимальных доз и интервалов так же о побочных влияний.

Окончательная терапия гиперкалиемии фактически устраняет калий из организма и уменьшает общую нагрузку калия в организме. Доступные методы включают в себя стимулирование почечной экскреции калия, назначение катионитов и диализ.

Если функция почек является адекватной, самым простым способом удаления калия из организма является увеличение почечной экскреции. Скорость клубочковой фильтрации должна быть максимальной, если присутствует сниженный ОЦК, восполняя ее СКФ может быть увеличена путем назначения петлевых диуретиков, таких как фуросемид. Если функция почек не сохранена (как в большинстве клинических случаях, связанных с тяжелой гиперкалиемией), должны быть использованы другие средства удаления калия из организма.

Одной из таких мер является полистиренсульфонат натрия (Kayexalate), он удаляет калий из организма путем обмена ионов натрия на ионы калия. Кайексалат может быть назначен перорально или ректально. Около 1 ммоль калия удаляется на каждый грамм перорального Кайексалата. Ректально Кайексалат действует быстрее, но удаление общего калия составляет меньше. Внутрь принимается от 15 до 30 г Кайексалатас 15–30 мл 70% сорбита (или от 50 до 100 мл 20% сорбита) и может повторяться каждые 2–4 часов. Противопоказаниями для перорального назначения являются: заворот кишечника, полная или частичная непроходимость кишечника, и предстоящие или недавние желудочно-кишечные операции. Еще Кайексалат назначается в виде удерживающей клизмы в дозе 50 г в 200 мл 20% сорбита (или 150 мл водопроводной воды с 50 мл 70% сорбита), которая может повторяться каждые 2 – 6 часов.Потенциальные осложнения терапии с Кайексалатом: гиперволемия, вследствие нагрузки натрия и гипокалиемия из-за чрезмерного назначения.

Диализ является наиболее эффективным способом удаления калия из организма. Показанием является, неэффективность вышеуказанных мер, и это является окончательной терапией гиперкалиемии у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью. Диализ является особенно эффективным, когда концентрация сывороточного калия быстро растет, например, при остром некрозе скелетных мышц. Для экстренной терапии проведение гемодиализаявляется предпочтительнее, чем перитонеальный, потому что она быстрее удаляет калий.

Пациенту, получающему неотложное лечениеот тяжелой гиперкалиемии, нужно постоянно проводить мониторинг сердечной деятельности, частые обследования и анализы электролитовв сывороткекрови – каждые 2 часа, до выведения из опасного состояния.Прием больного в отделение интенсивной терапии является обязательным. Если пациент нуждается в переводе в другое отделение или клинику по причине невозможности обеспечения необходимымуровнем обслуживания, транспортировка должна проводится оборудованнымтранспортным средством и сотрудниками которые могут выполнять расширенныесердечные вмешательствадля жизнеобеспечения. До транспортировки должны быть стабилизированыдыхательные пути, дыхание и кровообращение в том числе и сердечный ритм.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ

- Неспособность распознать пациентов с риском развития гиперкалиемии
- Неспособность проверить уровень калия в сыворотке
- Лечение уровня калия в сыворотке, а не пациента
- Ожидание лабораторного подтверждения в институте терапии для пациентов сгиперкалиемическими изменениями на ЭКГ и гиперкалиемическимифакторами риска
- Назначение экстренной калийснижающейтерапиидля пациентов с нормальной ЭКГ и безфакторов риска гиперкалиемии.

Гипокалиемия

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Гипокалиемия (K^+<3, 5ммоль/л) является наиболее распространенной электролитнойаномалией. Проявления гипокалиемии как правила мягкие, но могут иметь место и серьезные последствия, когда истощение калия является серьезным.Гипокалиемию следует подозревать у пациентов, принимавших некоторые диуретики, у пациентов с хронической или тяжелой диареей, с хроническимснижениемОЦК. Алкалоз, инсулин, агонистыбета-адренорецепторов, и гиперальдостеронизмвызываютперемещение калия во внутриклеточное пространство.

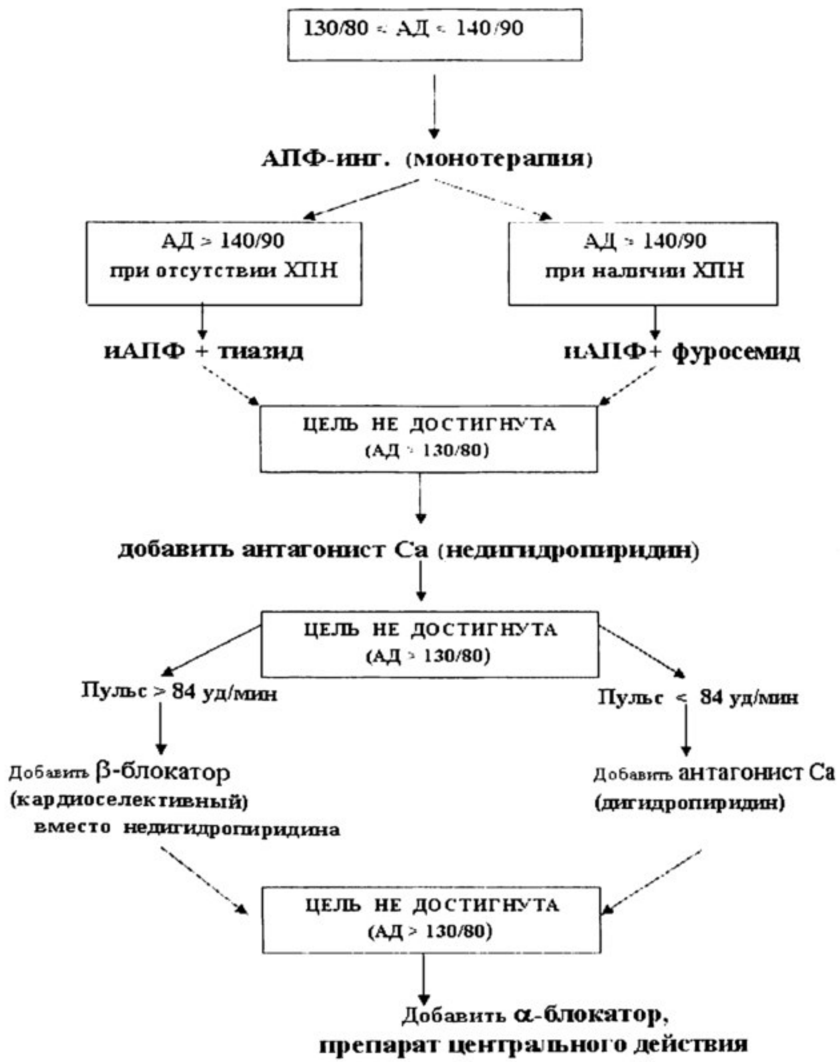
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Причины гипокалиемии можно разделить на три основные категории: уменьшение потребления калия, увеличение экскреции калия и трансклеточное перемещение калия. Таблица 4 описывает дифференциальную диагностику и этиологию.

Определение концентрации калия в моче иногда может быть полезнапри дифференцировке этиологии гипокалиемии. Концентрация калия в моче выше 20 ммоль/л предполагает недавно развившуюсягипокалиемию или чрезмернуюпотерю калия почками; концентрация ниже 20 ммоль/л предполагает сниженное потребление калия или чрезмерную потерю калия через ЖКТ.

ОЦЕНКА В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ

Гипокалиемию следует подозревать у пациентов с любым из предрасполагающих факторов, перечисленных в Таблице 6, особенно у тех, кто принимает калий несберегающиедиуретики. ЭКГ с появившимися зубцами U вомногих отведениях подтверждает диагноз, но это неспецифический признак. Гипокалиемия устанавливается путем определения концентрации сывороточного калия в плазме или целой крови.



Сочетание гипокалиемии и гипертензии при отсутствии других очевидных предрасполагающих факторовуказывает на первичный гиперальдостеронизм.

Проявления гипокалиемии

НЕРВНО-МЫШЕЧНЫЕ

Слабость, арефлексия, паралич

Дыхательная недостаточность из-за серьезной слабости дыхательных мышц

Острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз)

Парестезии

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ

Появление зубца-U

Уплощение или инверсия зубца-T

ДепрессияST-сегмента

Повышенная токсичностьдигиталиса

Ортостатическая гипотензия

ЖКТ

Кишечнаянепроходимость

ПОЧЕЧНЫЕ

Полиурия

Метаболический алкалоз

Повышение продукции аммонияпочками

ЭНДОКРИННЫЕ

Нарушение толерантности к глюкозе

Этиология и дифференциальный диагноз гипокалиемии

СНИЖЕНИЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КАЛИЯ

УВЕЛИЧЕНИЕ ЭКСКРЕЦИИ КАЛИЯ

Увеличение почечной экскреции калия

Лекарства

Калий несберегающие диуретики

Амфотерицин В

Аминогликозиды

Почечно-канальцевыйацидоз

Дефицит магния

Мочегонная фаза восстановления после обструктивнойнефропатии или острый некроз канальцев

Первичный гиперальдостеронизм

Вторичный гиперальдостеронизм

Гиперренинемическиесостояния

Гиповолемия

Нефротический синдром

Застойная сердечная недостаточность

Цирроз

Синдром Бартера (Bartter'ssyndrome)

Осмотический диурез

Повышенная потеря калия через ЖКТ

Затяжные рвоты или назогастральныеаспирации

Диарея

Ворсинчатая опухоль

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Хроническое злоупотребление слабительными

ТРАНСКЛЕТОЧНОЕ НЕРАВНОМЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Алкалоз

Избыток инсулина

Агонистыбета-адренорецепторов

Острая токсичность теофиллина

Отравление раствором солей бария

Лечение витаминомB$_{12}$ мегалобластной анемии

Быстрый рост и умножениезлокачественных клеток

Гипокалиемический периодический паралич

ВЕДЕНИЕ В ОТДЕЛЕНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ И ДИСПОЗИЦИЯ

Большинство специалистов сходятся во мнении, что пациентам с концентрацией калия в сыворотке крови ниже 2,5 ммоль/л необходима госпитализация. Концентрация калия в сыворотке 2,5 ммоль/л в целом отражает общий дефицит калия в организме от 200 до 300 ммоль.Пациентов с легкой гипокалиемией (2,5 до 3, 5 ммоль/л) обычно можно наблюдать амбулаторно, назначая с постепенным наращиванием оральных препаратов калия, при условии, что у них не наблюдаются аритмии сердца, непроходимость кишечника, глубокая мышечная слабость или другие серьезные последствия. Отделение неотложной помощи должно быть сосредоточено на определение этиологии гипокалиемии, оценивая, возможности пациентапереносить оральные препараты калия, без возникновения других серьезных заболеваний или осложнений. Пациенты, которые могут быть отправлены домой с назначением оральныхпрепаратов калия должны наблюдаться в течение 48–72 часов, чтобы по мере необходимости проверить уровень калия для дальнейшей диагностической оценки.

При легкой гипокалиемии пероральные препараты калия являются предпочтительными из-за простотых применения, безопасности и экономики. Хлористый калий (KCl) как правило, эффективен в суточной дозе от 40 до 80 ммоль, но не более 40 ммоль в виде однократной дозы. KCl может даваться в виде жидкости, в таблетках с кишечнорастворимой оболочкой, или в восковыхтаблетках. Хлорид калия является препаратом выбора, как правилоон недорогой и хорошо переносится. Таблетки KCl с кишечнорастворимой оболочкоймогут вызвать язвы в ЖКТ. Восковые же таблетки KClвызывают меньше язв в ЖКТ и являются предпочтительной альтернативой для пациентов, которым неприемлемыоральные препараты жидкого хлорида калия из-за его вкуса.

Когда гипокалиемия сопровождаетсяметаболическим ацидозом (что может быть при тяжелой диарее), предпочтительными являются бикарбонат калия, цитрат калия, или глюконат калия, чем KCl. Калийсберегающие диуретики сами по себе не повышают общий дефицит калия в организме, но они не должны использоваться одновременно с оральнымипрепаратами калия, потому что могут привести ктяжелой гиперкалиемии.

При серьезной гипокалиемии (K^+<2,5 ммоль/л), общий дефицит калия в организме может быть значительным, и восполнение калия становится более актуальным в этой ситуации. Пациенты должны иметь внутривенныйдоступ и должны находиться под наблюдением на случайнарушения ритма или развития других симптомов. При отсутствии клинических или ЭКГ признаков, восполнение калия можно проводить пероральным путем, при этомдолжно продолжаться внимательное наблюдение и непрерывный мониторинг сердечного ритма. В противном случае, восполнение следует начинать в сочетании внутривенного и перорального введения KCl. При внутривенном введенииKClскорость как правило, не должнапревышать 40 ммоль/час.При скорости выше 10 ммоль/час, следует проводить непрерывный мониторинг сердечной деятельности и должен использоваться инфузионный насос, чтобы избежать случайныепередозировки.

В связи с тем, что внутривенное введение KCl может вызвать местное раздражение вен и флебиты, некоторые врачи рекомендуют инфузиипрямо в центральную вену, но эта практика может увеличить аритмии сердца. Одновременные пероральные и внутривенные введения калия, хотя быстрее достигают улучшения, повышают риск развития гиперкалиемии.

У пациентов с большой потерей желудочного сокавследствие упорной рвоты часто развивается «гипокалиемический алкалоз».Развивается дегидратация и метаболический алкалоз вследствие потери желудочного сока, повышаетсяудерживание натрия и хлора почками, иувеличивается экскрециякалия и бикарбонатапочками. Кроме назначенных препаратов калия, эти пациенты нуждаются в регидратации, как правило, назначается внутривенное введение хлорида натрия, для коррекции гипокалиемии.

Пациенты с гипокалиемиейс любыми нижеприведенными состояниями должны быть приняты в отделение интенсивной терапии для непрерывного мониторинга сердечной деятельности: злокачественные аритмии сердца, интоксикации дигиталисом, глубокая слабость с угрожающей дыхательной недостаточностью, с концентрацией калия в сыворотке ниже 2, 0 ммоль/л, острым некроз скелетных мышц, или печеночной энцефалопатией.

РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ОШИБКИ

* Слишком быстрое возмещение калия без соответствующего сердечного и лабораторного мониторинга

* Избыточная коррекция гипокалиемии на гиперкалиемиювследствие излишнего назначения калия, особенно при гипокалиемии обусловленнойтрансклеточнымнеравномерным распределением, а не тотальным дефицитом калия в организме (например, гипокалиемический периодический паралич).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
3. Л.И.Данилова, Н.А. Ярошевич. Сахарный диабет и его осложнения: клинические варианты диабетической нейропатии. Минск, 2009; 68 с.
4. Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Под редакцией Академика РАН и РАМН, профессора И.И.Дедова. Сахарный диабет 2 типа. Руководство для врачей общей практики. Москва. 2008.
5. Alvo M., Warnock D. G. Hyperkalemia //Western Journal of Medicine. – 1984. – Т. 141. – №. 5. – С. 666.
6. Bailie G. R., Eisele G. Continuous ambulatory peritoneal dialysis: a review of its mechanics, advantages, complications, and areas of controversy //Annals of Pharmacotherapy. – 1992. – Т. 26. – №. 11. – С. 1409–1420.
7. Bendheim P. E., Reale E. O., Berg B. O. β-Adrenergic treatment of hyperkalemic periodic paralysis //Neurology. – 1985. – Т. 35. – №. 5. – С. 746–746.

8. Bennett W. M. et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults //American Journal of Kidney Diseases. – 1983. – Т. 3. – №. 3. – С. 155–193.
9. Brown R. S. Extrarenal potassium homeostasis //Kidney international. – 1986. – Т. 30. – №. 1. – С. 116–127.
10. Chaudhry A., Stone W. J., Breyer J. A. Occurrence of pyuria and bacteriuria in asymptomatic hemodialysis patients //American journal of kidney diseases. – 1993. – Т. 21. – №. 2. – С. 180–183.
11. Eberst M. E., Berkowitz L. R. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management //The American journal of medicine. – 1994. – Т. 96. – №. 2. – С. 168–179.
12. Elkayam U. et al. Pericardial involvement in asymptomatic patients undergoing long-term hemodialysis: an echocardiographic study //Eur J Cardiol. – 1980. – Т. 11. – С. 445–454.
13. Fraser C. L., Arieff A. I. Nervous system complications in uremia //Annals of internal medicine. – 1988. – Т. 109. – №. 2. – С. 143–153.
14. Gehm L., Propp D. A. Pulmonary edema in the renal failure patient //The American journal of emergency medicine. – 1989. – Т. 7. – №. 3. – С. 336–339.
15. Greenberg A. et al. Hemoperitoneum complicating chronic peritoneal dialysis: single-center experience and literature review //American journal of kidney diseases. – 1992. – Т. 19. – №. 3. – С. 252–256.
16. Hodde L. A., Sandroni S. Emergency department evaluation and management of dialysis patient complications //The Journal of emergency medicine. – 1992. – Т. 10. – №. 3. – С. 317–334.
17. Hodde L. A., Sandroni S. Emergency department evaluation and management of dialysis patient complications //The Journal of emergency medicine. – 1992. – Т. 10. – №. 3. – С. 317–334.
18. Hodde L. A., Sandroni S. Emergency department evaluation and management of dialysis patient complications //The Journal of emergency medicine. – 1992. – Т. 10. – №. 3. – С. 317–334.
19. Hodde L. A., Sandroni S. Emergency department evaluation and management of dialysis patient complications //The Journal of emergency medicine. – 1992. – Т. 10. – №. 3. – С. 317–334.
20. Kiefer T. et al. Incidence and significance of pneumoperitoneum in continuous ambulatory peritoneal dialysis //American journal of kidney diseases. – 1993. – Т. 22. – №. 1. – С. 30–35.
21. Kohen J. A., Opsahl J. A., Kjellstrand C. M. Deceptive patterns of uremic pulmonary edema //American Journal of Kidney Diseases. – 1986. – Т. 7. – №. 6. – С. 456–460.
22. LEE T. H., Goldman L. E. E. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction recommendations based on a quantitative analysis //Annals of internal medicine. – 1986. – Т. 105. – №. 2. – С. 221–233.
23. Port F. K. Mortality and causes of death in patients with end-stage renal failure //American Journal of Kidney Diseases. – 1990. – Т. 15. – №. 3. – С. 215–217.
24. Rubin-Tolkoff N. E., Rubin N. H. Uremia and host defense //N Engl J Med. – 1990. – Т. 322. – С. 7770–7771.
25. Sacchetti A. et al. ED management of acute congestive heart failure in renal dialysis patients //The American journal of emergency medicine. – 1993. – Т. 11. – №. 6. – С. 644–647.
26. Sacchetti A. et al. ED management of acute congestive heart failure in renal dialysis patients //The American journal of emergency medicine. – 1993. – Т. 11. – №. 6. – С. 644–647.
27. Schmieder R. E. et al. Immediate hemodynamic response to furosemide in patients undergoing chronic hemodialysis //American Journal of Kidney Diseases. – 1987. – Т. 9. – №. 1. – С. 55–59.
28. Sklar A. H. et al. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease // American Journal of Kidney Diseases. – 1987. – Т. 10. – №. 2. – С. 81–88.
29. Spector D. et al. A controlled study of the effect of indomethacin in uremic pericarditis // Kidney international. – 1983. – Т. 24. – №. 5. – С. 663–669.

30. Steiner R. W., Halasz N. A. Abdominal catastrophes and other unusual events in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients //American Journal of Kidney Diseases. – 1990. – Т. 15. – №. 1. – С. 1–7.
31. Szerlip H. M., Weiss J., Singer I. Profound hyperkalemia without electrocardiographic manifestations //American Journal of Kidney Diseases. – 1986. – Т. 7. – №. 6. – С. 461–465.
32. Wolfson A. B. End-stage renal disease: emergencies related to dialysis and transplantation // Renal and urologic emergencies. – Churchill Livingstone, New York, 1986. – С. 23–50.

Диабетическая ретинопатия

Поражение органа зрения при сахарном диабете занимает особое место, так как существенно влияет на качество жизни больных. Причем из всех клинических проявлений диабетического поражения глаз наибольшую опасность представляет ретинопатия, являясь основной причиной прогрессирующего и безвозвратного снижения зрения. Слепота у больных сахарным диабетом наступает в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Диабетическая ретинопатия занимает первое место среди причин слепоты и слабого зрения.

В развитии диабетической ретинопатии важное значение имеют возраст начала сахарного диабета и его длительность. У пациентов с началом диабета до 30 лет частота ретинопатии возрастает от 50% после 10–12 лет от начала диабета до 75% и более после 20 лет. Если сахарный диабет диагностируется в более позднем возрасте, ретинопатия может развиваться гораздо быстрее и наблюдается в 75–80% случаев уже через 7–8 лет.

Этиология и патогенез

Факторы, вызывающих прогрессирование ДР: степень компенсации углеводного обмена; продолжительность диабета; возраст; гипертензия; курение; заболевания почек; беременность; генетическая предрасположенность. Диабетическая ретинопатия характеризуется наличием специфических аномалий в сосудах и ткани сетчатки. Для нее характерно изменение калибра и извитости ретинальных сосудов, появление микроаневризм, кровоизлияний, отека, твердых и мягких экссудатов, новообразованных сосудов, глиальной пролиферации, витреоретинальных тракций.

Морфологические изменения при ДР характеризуются утолщением базальной мембраны, потерей капиллярных перицитов, вследствие этого – развитие ацеллюлярности капилляров, что ведет к тому, что микрокапилляры представлены трубками, состоящими из базальной мембраны. Перфузия кислорода через их стенку ухудшается, и развиваются ишемия и гипоксия сетчатки. Все это, в конечном итоге, ведет к развитию неоваскуляризации. Новообразованные сосуды, в свою очередь, функционально неполноценны и становятся новым источником кровоизлияний.

Сетчатка особенно чувствительна к повреждению, поскольку имеет самую высокую скорость утилизации глюкозы и кислорода на единицу веса, чем какая-либо другая ткань, и имеет высокую активность гликолитического и аэробного патологического пути метаболизма глюкозы. Неоспоримым является факт, что главную роль в развитии ДР играет хроническая гипергликемия.

Возраст больных СД 1 также может рассматриваться как фактор риска. Известно, что в детском возрасте ДР практически не встречается или встречается очень редко. Однако при наступлении периода полового созревания происходит

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

быстрое прогрессирование микрососудистых осложнений, в том числе и ДР. Это связано с тем, что в этот период происходит мощная гормональная перестройка, сопровождающаяся выработкой большого количества контринсулярных факторов – тропных гормонов гипофиза, половых стероидов, ростовых факторов. Развивающаяся при этом декомпенсация сахарного диабета может быть объяснена быстрым увеличением массы тела и возрастанием вследствие этого потребности в инсулине. Период пубертата наиболее угрожаем с точки зрения прогрессирования ДР. Доказанным является участие гипертензии, курения в качестве важнейшего фактора риска в развитии и прогрессировании ДР. Наличие дислипидемии также неблагоприятно сказывается на течении ДР.

Биохимические процессы, приводящие к морфологическим изменениям в сетчатке, хорошо изучены. Пусковым моментом является хроническая гипергликемия, которая приводит к активизации альдозоредуктазной активности, повышению неферментативного гликирования белков, изменению миоинозитол фосфатидилинозитолового механизма, повышению активности протеинкиназы С, снижению гепаринсульфатпротеогликана, усилению самоокисления глюкозы, изменению активности и уровней вазоактивных субстанций, таких как эндотелин, простаноиды, оксид азота (NO), гистамин и т.д. Активация альдозоредуктазы приводит к накоплению сорбитола и избирательной денервации муральных клеток в стенках капилляров сетчатки. Взаимосвязь между неэнзиматическим или энзиматическим гликированием белков и прогрессированием ДР доказана.

Эффект хронической гипергликемии реализуется не как независимый механизм, а через другие процессы – сорбитоловый шунт или гликирование. Имеются данные, что диабетическая ретинопатия развивается как следствие ишемии сетчатки. Повреждение сосудов, заключающееся в утолщении базальной мембраны, утрате перицитов, фокальной пролиферации эндотелиальных клеток, облитерации капилляров, появлении микроваскулярных шунтов, – весь этот комплекс поражений и диагностируется как диабетическая микроангиопатия. Помимо повреждения стенки сосуда отмечаются изменения вязкости крови и свойств форменных элементов крови.

Другой возможный механизм развития ДР связан с избыточной продукцией гормона роста и ростовых факторов. Гипергликемия, являющаяся следствием недостатка инсулина, вызывает повышение выделения гормона роста.

Таким образом можно заключить, что хроническая гипергликемия, являясь инициирующим фактором развития ДР, вызывает ряд биохимических нарушений. Вслед за этим развиваются функциональные изменения сетчатки, включающие: замедление скорости кровотока и насыщения кислородом, нарушения электрофизиологии сетчатки и повышение проницаемости капилляров. Это приводит к морфологическим изменениям сосудов сетчатки: утрате перицитов, утолщению базальной мембраны, развитию ацеллюлярности капилляров, запустеванию капилляров, формированию микроаневризм и кровоизлияний, пролиферации эндотелия и неоваскуляризации.

Классификация диабетической ретинопатии

Согласно классификации T.Koner, M.Porta (1992), различают 3 стадии диабетической ретинопатии:

I стадия (непролиферативная ретинопатия) характеризуется наличием микроаневризм, кровоизлияний, отека, экссудативных очагов в сетчатке. Важным элементом непролиферативной ретинопатии является отек сетчатки, который локализуется в макулярной области или по ходу крупных сосудов.

II стадия (препролиферативная ретинопатия) характеризуется наличием венозных аномалий: четкообразность, извилистость, петлистость, удвоение сосудов; выраженными колебаниями калибра сосудов, множественностью крупных ретинальных геморрагий.

III стадия (пролиферативная ретинопатия) характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, кровоизлиянием в стекловидное тело, образованием фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Вновь образованные сосуды являют собой хрупкие и тонкие образования, из-за чего очень часто возникают повторные кровоизлияния. На данной стадии ретинопатии часто возникает отслойка сетчатки и развивается вторичная глаукома.

Симптомы и диагностика диабетической ретинопатии

Поражение сетчатки протекает безболезненно, на ранних стадиях диабетической ретинопатии и макулярного отека пациент может не замечать снижения зрения. Возникновение внутриглазных кровоизлияний сопровождается появлением перед глазом пелены и плавающих темных пятен, которые обычно через некоторое время бесследно исчезают. Массивные кровоизлияния в стекловидное тело приводят к полной потере зрения. Развитие макулярного отека также может вызывать ощущение пелены перед глазом. Затрудняется выполнение работы на близком расстоянии или чтении.

Важно отметить, что на ранних стадиях развития заболевания не отмечается изменений остроты зрения и поэтому пациенты не обращаются за помощью. В связи с этим возрастает значение необходимости скрининга диабетической ретинопатии.

Для выявления изменений сетчатки необходим периодический контроль (скрининг и мониторинг) состояния сосудов глазного дна у всех больных сахарным диабетом методом прямой офтальмоскопии при расширенных зрачках.

Рекомендуется проводить первый осмотр офтальмолога через 1,5–2 года от начала заболевания у больных с СД 1 типа, и у больных с СД 2 типа – с началом диагностики заболевания. В детском возрасте рекомендуют первые осмотры проводить с 10-летнего возраста, то есть с начала пубертата. В дальнейшем при благополучном течении заболевания эти осмотры рекомендуется повторять 1 раз в год, а при выявлении патологии – 1 раз в 3–6 месяцев. При наличии дополнительных факторов риска – нефропатии, артериальной гипертензии – вопрос о частоте осмотров решается индивидуально. При беременности – первичный осмотр в первом триместре, повторные осмотры проводятся каждый триместр даже при отсутствии изменений со стороны глазного дна. При появлении внезапного снижения остроты зрения необходимо немедленно направить пациента к офтальмологу.

Лечение диабетической ретинопатии

Лечение диабетической ретинопатии строится на следующих важнейших принципах и включает в себя: контроль гипергликемии; контроль гипертензии; контроль гиперлипидемии; отказ от курения; раннее выявление поражений сетчатки и лечение собственно поражения сетчатки.

В настоящее время однозначно решен вопрос о необходимости поддержания высокой степени компенсации углеводного обмена у всех пациентов с СД. Сле-

дует считать опасным заблуждением мнение некоторых эндокринологов, что при уже развившейся ретинопатии и наличии выраженной декомпенсации углеводного обмена не следует стремиться к достижению целевых значений гликемии. Действительно, установлено появление свежих кровоизлияний в сетчатке после гипогликемий. По этой причине необходимо проводить подбор адекватной сахароснижающей терапии, постепенно добиваясь снижения HbA1c примерно на 1% в месяц.

Для лечения собственно сетчатки применяют методы, которые можно назвать хирургическими: гипофизэктомия, лазерная фотокоагуляция (ЛФК), витрэктомия. Показаниями для ЛФК являются отек макулы и макулопатия, препролиферативная и пролиферативная стадии ДР. Сроки проведения ЛФК – не позднее 2 месяцев, а при наличии дополнительных факторов риска (беременность, нефропатия и т.п.) – не позднее 2 недель.

Фокальная ЛФК заключается в нанесении коагулятов на участки локализации микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов. Барьерная ЛФК проводится при более выраженных изменениях в сетчатке при непролиферативной ДР в сочетании с отеком макулярной области. Панретинальная ЛФК проводится при препролиферативной ДР. Стабилизировать патологический процесс при препролиферативной и пролиферативной ДР возможно только при раннем проведении ЛФК. У большинства больных при этом отмечается повышение остроты зрения. В поздних стадиях ДР проведение ЛФК может лишь приостановить дальнейшее прогрессирование процесса. Осложнениями ЛФК могут быть кровоизлияния в стекловидное тело, вблизи диска – термический папиллит, атрофия зрительного нерва с дефектами полей зрения, иридоциклит, кератопатия, отслойка сетчатки, макулопатия, вторичная глаукома.

Витрэктомия проводятся у пациентов с далеко зашедшими изменениями сетчатки. В ряде случаев эти операции выполняются в виде попытки сохранить пациенту остатки зрения при резком снижении его остроты для профилактики отслойки сетчатки. При витрэктомии производится ампутация витреоретинальных тяжей и аспирация измененного стекловидного тела с последующей его заменой индифферентным раствором.

Для медикоментозного лечения ДР использовался ряд препаратов. В 50-е годы применяли анаболические стероиды, затем препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов (аспирин, дипиридамол, тиклопидин), ингибиторы альдозоредуктазы, клофибрат, правастатин. Сравнительные исследования, выполненные во многих странах мира, показали, что все они по эффективности несравнимы с лазерной фотокоагуляцией и поэтому не могут быть рекомендованы в качестве патогенетического лечения диабетической ретинопатии. Все перечисленные препараты воздействуют на отдельные звенья патогенеза, не изменяя ситуации в целом. Без поддержания компенсации углеводного обмена – ключевого фактора патогенеза диабетической ретинопатии, и своевременного проведения лазерной фотокоагуляции, препятствующей прогрессированию неоваскуляризации сетчатки, невозможно на сегодняшний день успешно лечить диабетическую ретинопатию. Медикаментозная терапия в этих условиях может использоваться только в качестве симптоматической.

Резюмируя все вышесказанное можно заключить, что имеется много перспективных направлений в проведении исследований по эффективному лечению и

профилактике диабетической ретинопатии. Результаты DCCT свидетельствуют о роли поддержания нормогликемии у больных с сахарным диабетом 1 типа. Однако эти результаты получены у группы хорошо мотивированных и обученных больных. В реальной жизни большинство пациентов, страдающих сахарным диабетом, находится в состоянии субкомпенсации. Особенно это касается больных с СД 2 типа, людей пожилого и старческого возраста.

В заключение необходимо сказать, что перспективными направлениями в лечении ДР на сегодняшний день по-прежнему остается обучение пациентов и врачей, достижение максимально возможной высокой степени контроля глюкозы и артериального давления в течение всей жизни больного, обеспечение пациентов самыми современными сахаросни-жающими препаратами и средствами самоконтроля, обязательное и своевременное проведение скрининга и мониторинга пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000.
6. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
7. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. – М.: Медицина, 1990.
8. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
9. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.
10. Cleasby G. W. Photocoagulation therapy of diabetic retinopathy //Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy. – 1968. – C. 465–477.
11. Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8 //Ophthalmology. – 1981. – Т. 88. – №. 7. – С. 583–600.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy: ETDRS report number 12 // Ophthalmology. – 1991. – Т. 98. – №. 5. – С. 823–833.
13. Fong D. S. et al. Retinopathy in diabetes //Diabetes care. – 2004. – Т. 27. – №. suppl 1. – С. s84-s87.
14. Wilkinson C. P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales //Ophthalmology. – 2003. – Т. 110. – №. 9. – С. 1677–1682.
15. Wilkinson C. P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales //Ophthalmology. – 2003. – Т. 110. – №. 9. – С. 1677–1682.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Артериальная гипертензия при сахарном диабете

Артериальная гипертензия наблюдается примерно у 75–80% больных сахарным диабетом 2 типа и является причиной смерти более чем 50% больных. Доказанным является факт, что ассоциация сахарного диабета и артериальной гипертензии существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода у больных. Артериальная гипертензия и сахарный диабет патогенетически связаны. Частому их сосуществованию способствует взаимодействие общих наследственных и приобретенных факторов. Среди них как наиболее важные рассматривают следующие: генетическую предрасположенность к повышению артериального давления и сахарному диабету; задержку натрия в организме, а также ангиопатию и нефропатию, способствующие повышению артериального давления и развитию сахарного диабета; ожирению, особенно абдоминальному, которое может вызвать или усилить состояние инсулинорезистентности.

Артериальная гипертензия значительно увеличивает риск развития осложнений сахарного диабета, так как усиливает влияние гипергликемии на развитие микрососудистых осложнений. Возможно, гипертензия является клинически более значимым фактором развития макрососудистых осложнений, чем собственно гипергликемия. Приблизительно 25% пациентов с СД 1 типа и более чем 50% с СД 2 типа страдают артериальной гипертензией.

Результаты многих больших рандомизированных контролируемых исследований показывают, что адекватный контроль АД снижает заболеваемость и смертность. Поэтому снижение АД является ключевым фактором в предотвращении инфаркта миокарда, инсульта и почечной недостаточности.

Патофизиология

У больных сахарным диабетом гипертензия сочетается с инсулинорезистентностью, нарушением работы ренин-ангиотензиновой системы, симпатического тонуса, что приводит к различным сосудистым и метаболическим нарушениям, которые повышают заболеваемость. Метаболические нарушения, развивающиеся при сахарном диабете, усиливают эндотелиальную дисфункцию. Эндотелиальные клетки синтезируют несколько мощных биологически активных веществ, которые регулируют функцию и поддерживают структуру кровеносных сосудов. К этим веществам относятся оксид азота, другие свободные радикалы, простагландины, эндотелин и ангиотензин II. У лиц без диабета оксид азота участвует в подавлении атерогенеза и защите кровеносных сосудов. Однако у больных с диабетом биодоступность высвобождаемого эндотелием оксида азота снижена. Гипергликемия подавляет активацию синтазы оксида азота и увеличивает продукцию супероксидных анионов – свободных радикалов, нарушающих образование оксида азота. Кроме того, синтез оксида азота нарушается в условиях инсулинорезистентности, которая вызывает повышенное высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани. Они, в свою очередь, активируют протеинкиназу С, подавляют фосфатидилинозитол–3 и увеличивают продукцию свободных радикалов; все эти механизмы непосредственно нарушают синтез оксида азота или снижают его биодоступность.

Суточный профиль артериального давления у больных на фоне сахарного диабета имеет свои особенности и отличается от суточного профиля больных артериальной гипертензией без метаболических нарушений. Так, на фоне метаболических расстройств выявляется более высокий средний уровень как систолического, так и диастолического АД за сутки, в дневные и ночные часы. У достоверно большего числа пациентов наблюдается недостаточное снижение АД в ночные часы и ночная гипертензия. Еще одной особенностью суточного профиля АД у пациентов на фоне СД является повышение вариабельности систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы.

Для больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией характерны также большая величина и скорость утреннего подъема АД. Независимо от среднего уровня АД, превышение вариабельности АД и более высокая скорость утреннего подъема АД коррелируют с более тяжелым суммарным поражением органов-мишеней и рассматривается как фактор неблагоприятного прогноза у больных артериальной гипертензией. С другой стороны, показано, что сахарный диабет (независимо от артериальной гипертензии и ожирения) сочетается с гипертрофией миокарда левого желудочка сердца (ГЛЖ) и повышением жесткости артериальной стенки.

Классификация артериальной гипертонии по уровню артериального давления (ВОЗ, 1999)

Категории АД	САД (мм рт.ст.)	ДАД (мм рт.ст.)
Оптимальное	< 120	< 80
Нормальное	120–129	80–84
Высокое нормальное	130–139	85–89
АГ 1-й степени (мягкая)	140–159	90–99
АГ 2-й степени (умеренная)	160–179	100–109
АГ 3-й степени (тяжелая)	> 180	> 110
Изолированная систолическая АГ	> 140	< 90

Степень АГ можно определить в случае нелеченой или впервые выявленной АГ. Если уровни САД и ДАД пациента попадают в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ. Изолированная систолическая АГ также может подразделяться на степени в соответствии с уровнем повышения САД.

Лечение артериальной гипертензии

Частое сосуществование артериальной гипертензии и сахарного диабета, сопряженное с высоким риском сердечно-сосудистых событий, диктует необходимость определения принципов ведения пациентов с артериальной гипертензией и СД.

В настоящее время в рекомендациях по лечению артериальной гипертонии Европейского общества по артериальной гипертонии и Европейского общества кардиологов 2007 г. сформулированы основные принципы ведения пациентов с АГ и СД:

У всех пациентов с СД, там, где это применимо, должны использоваться интенсивные немедикаментозные меры (прекращение курения, диета, снижение и поддержание нормального веса тела, посильные занятия физическими упражнениями, ограничение приема соли).

Целевой уровень АД должен быть <130/80 мм рт. ст., и антигипертензивное лечение должно начинаться уже при высоком нормальном уровне АД.

Для снижения АД могут использоваться все эффективные и хорошо переносимые препараты. Часто необходимы комбинации из двух и более лекарств.

Имеющиеся доказательства подтверждают, что снижение АД оказывает защитное действие на возникновение и развитие нефропатии. Некоторая дополнительная нефропротекция может быть достигнута применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (антагонисты рецепторов ангиотензина или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента).

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы должны быть основным компонентом комбинированной терапии и предпочтительны при монотерапии.

Наличие микроальбуминурии требует использования антигипертензивной терапии уже при высоком нормальном исходном уровне АД. Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы обладают выраженным антипротеинурическим эффектом, и их использование должно быть предпочтительным.

Стратегия лечения должна быть направлена против всех факторов сердечно-сосудистого риска, включая применение статинов.

Из-за множества случаев ортостатической гипотензии, измерение АД также должно проводиться и в вертикальном положении.

Фармакология и механизмы действия гипотензивных препаратов

Положительный эффект гипотензивных препаратов, назначаемых при сахарном диабете, проявляется либо в их нефропротективных свойствах, либо в стабилизации функции эндотелия и снижении риска развития ишемической болезни сердца. Сопутствующие заболевания, такие как застойная сердечная недостаточность, и некоторые индивидуальные особенности, например этническая принадлежность и переносимость лекарственных препаратов, могут влиять на выбор гипотензивных препаратов. Данные многих исследований показывают, что в большинстве случаев для достижения адекватного контроля АД и улучшения прогноза требуется комбинированная терапия. ИАПФ и, в некоторых случаях, АРА улучшают сердечно-сосудистые и почечные исходы независимо от степени снижения АД.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИАПФ подавляют биосинтез ангиотензина II из его предшественника – ангиотензина I. На молекулярном уровне были отчетливо продемонстрированы повреждающие эффекты, вызываемые избыточной активацией ренин-ангиотензиновой системы, а также положительные эффекты от нормализации функционирования этой системы, заключающейся в улучшении почечных и сердечно-сосудистых прогнозов. Так как ИАПФ уменьшают выброс альдостерона в ответ на потерю натрия с мочой, они обладают превосходным синергизмом с диуретиками, а также достаточно эффективны в качестве монотерапии. Гиперкалиемия и снижение функции почек у пациентов со стенозом почечных артерий являются противопоказанием к применению ИАПФ. Для достижения адекватного контроля АД у некоторых больных может потребоваться комбинированная терапия ИАПФ и диуретиками.

Блокаторы рецепторов ангиотензина (АРА)

Блокируя эффекты ангиотензина II, АРА обеспечивают релаксацию гладких мышц сосудистой стенки, вазодилатацию, выведение воды и электролитов почками, снижение объема циркулирующей крови и уменьшают гипертрофию клеток. Блокада рецепторов ангиотензина II предотвращает и другие его отрица-

тельные воздействия, такие как инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию и усиленный оксидативный стресс. Почечные и сердечно-сосудистые исходы значительно улучшаются как при монотерапии АРА, так и в комбинации с ИАПФ.

β-адреноблокаторы

β-адреноблокаторы снижают сократимость миокарда, сердечный выброс и выброс ренина. β-адреноблокаторы уменьшают потребление миокардом кислорода и свободных жирных кислот. Эти препараты также нарушают распознавание симптомов гипогликемии, замедляют выход из неё, уменьшают выброс инсулина поджелудочной железой и усиливают инсулинорезистентность. Однако польза от применения β-адреноблокаторов заключается в снижении сердечно-сосудистой смертности у пациентов с сахарным диабетом, что превосходит их возможные отрицательные эффекты.

Диуретики

У лиц с нормальной почечной функцией тиазидные диуретики снижают АД более эффективно, чем петлевые. Эти препараты уменьшают периферическое сопротивление сосудов, снижая объем интерстициальной жидкости и уменьшая концентрацию натрия в гладкомышечных клетках. Хотя при использовании диуретиков возможно ухудшение показателей гликемии, повышение инсулинорезистентности и повышение ХС-ЛПНП, они особенно важны в лечении застойной сердечной недостаточности.

α-адреноблокаторы

Вследствие вазодилатации α-адреноблокаторами снижаются сопротивление артериол и венозная емкость. У пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, имеется высокий риск ортостатической гипотензии и повышенный риск застойной сердечной недостаточности. Благоприятные эффекты на липиды – это снижение уровней общего холестерина и ХС-ЛПНП, снижение уровня триглицеридов, повышение уровней ХС-ЛПВП. α-адреноблокаторы – препараты запаса для комбинированной терапии при неэффективности других групп препаратов.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов снижают периферическое сопротивление, ингибируя трансмембранный ток ионов кальция. Блокаторы кальциевых каналов вызывают рефлекторную тахикардию, за исключением верапамила и дилтиазема вследствие их прямого отрицательного хронотропного действия. Дигидропиридиновые препараты повышают протеинурию; для препаратов недигидропиридинового ряда этот эффект менее характерен. Но препарат недигидропиридинового ряда верапамил не обладает протективным эффектом у пациентов с сахарным диабетом, гипертензией и отсутствием микроальбуминурии в анамнезе по сравнению с ИАПФ.

Ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов

Комбинированная терапия ИАПФ и блокаторами кальциевых каналов намного эффективнее β-адреноблокаторов и диуретиков. Результаты исследования ASCOT-BPLA показали, что среди пациентов, принимавших ИАПФ (периндоприл) и блокатор кальциевых каналов (амлодипин) наблюдалось значительное снижение сердечно-сосудистой смертности, общей смертности, инфарктов миокарда и инсультов по сравнению с пациентами, получавшими β -адреноблокаторы и диуретики.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Схема выбора антигипертензивной терапии у больных СД

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
6. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
7. Кацнельсон Л.А., Форофонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаз. – М.: Медицина, 1990.
8. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
9. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.
10. Adler A. I. et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study // Bmj. – 2000. – Т. 321. – №. 7258. – С. 412–419.
11. ALLHAT Collaborative Research Group et al. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) //Jama. – 2002. – Т. 288. – №. 23. – С. 2981–97.
12. Bakris G. L. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial //Jama. – 2004. – Т. 292. – №. 18. – С. 2227–2236.
13. Brewster L. M., Van Montfrans G. A., Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients //Annals of Internal Medicine. – 2004. – Т. 141. – №. 8. – С. 614-627.
14. Control T. D., Group C. T. D. R. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial //The American Journal of Cardiology. – 1995. – Т. 75. – №. 14. – С. 894–903.
15. Curb J. D. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension //Jama. – 1996. – Т. 276. – №. 23. – С. 1886–1892.
16. Estacio R. O. et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension //New England Journal of Medicine. – 1998. – Т. 338. – №. 10. – С. 645–652.
17. Group U. K. P. D. S. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 //BMJ: British Medical Journal. – 1998. – С. 703–713.
18. Hansson L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial //The Lancet. – 1999. – Т. 353. – №. 9153. – С. 611–616.
19. Hansson L. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial //The Lancet. – 1998. – Т. 351. – №. 9118. – С. 1755–1762.
20. Hansson L. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study //The Lancet. – 2000. – Т. 356. – №. 9227. – С. 359–365.

21. Hennes M. M. I. et al. Insulin-Resistant Lipolysis in Abdominally Obese Hypertensive Individuals Role of the Renin-Angiotensin System //Hypertension. – 1996. – Т. 28. – №. 1. – С. 120–126.
22. Lee T., Donegan C., Moore A. Combined hypertension and orthostatic hypotension in older patients: a treatment dilemma for clinicians //Expert review of cardiovascular therapy. – 2005. – Т. 3. – №. 3. – С. 433–440.
23. Lindholm L. H. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol //The Lancet. – 2002. – Т. 359. – №. 9311. – С. 1004–1010.
24. Lindholm L. H. et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish trial in old patients with hypertension–2 //Journal of hypertension. – 2000. – Т. 18. – №. 11. – С. 1671–1675.
25. Sever P. S. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial //The Lancet. – 2003. – Т. 361. – №. 9364. – С. 1149–1158.
26. Sowers J. R. Insulin resistance and hypertension //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2004. – Т. 286. – №. 5. – С. H1597-H1602.
27. Tatti P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM //Diabetes care. – 1998. – Т. 21. – №. 4. – С. 597–603.
28. Tatti P. et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM //Diabetes care. – 1998. – Т. 21. – №. 4. – С. 597–603.
29. Tuomilehto J. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension //New England Journal of Medicine. – 1999. – Т. 340. – №. 9. – С. 677–684.
30. UK Prospective Diabetes Study Group et al. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39 //BMJ: British Medical Journal. – 1998. – Т. 317. – №. 7160. – С. 713.
31. Wu J. et al. A summary of the effects of antihypertensive medications on measured blood pressure //American journal of hypertension. – 2005. – Т. 18. – №. 7. – С. 935–942.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия – это нарушение функции соматической и/или автономной периферической нервной системы, обусловленное собственно диабетическими патофизиологическими и дисметаболическими процессами. Регистрируют как клинически выраженные, так и субклинические варианты диабетической нейропатии. У одного больного из 4-х имеет место симптомная нейропатия.

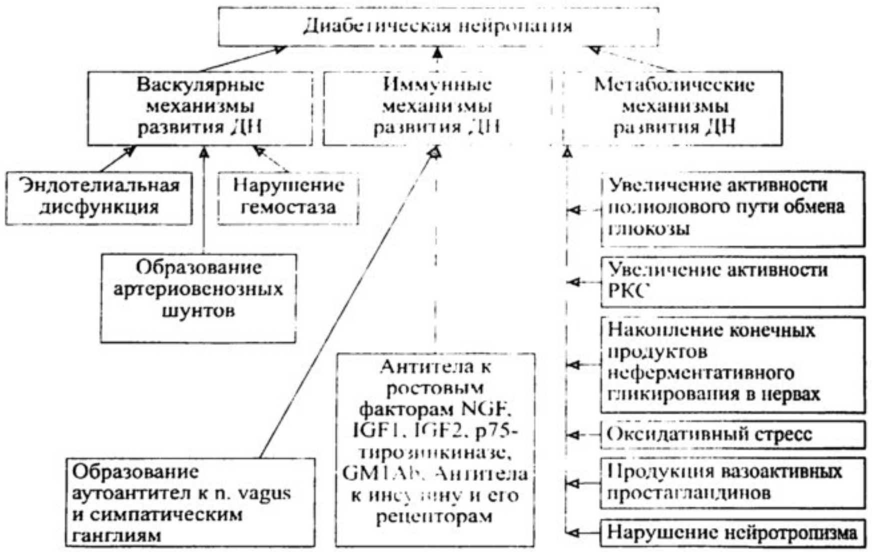
Частота диабетической нейропатии варьирует от 40 до 95% всех случаев сахарного диабета (СД). Это одна из основных причин нетравматических ампутаций.

Механизмы патогенеза диабетической нейропатии.

Основными патогенетическими факторами диабетической нейропатии являются феномены глюкотоксичности и липотоксичности. Рассматриваются ассоциации с длительным существованием метаболических нарушений (длительная гипергликемия, дислипидемия, абсолютная или относительная гипоинсулинемия, длительное течение СД). Доказан вклад курения, алкоголя, генетических особенностей метаболизма, а также – наличия артериальной гипертензии.

В генезе диабетической нейропатии лежат как сосудистые, так и метаболические нарушения, которые в конечном итоге приводят к демиелинизации и дегенерации нервных волокон. Важен вклад иммунных нарушений – образование антинейрональных аутоантител, моносиалоганглиозидных антител (GM1Ab), уровень которых возрастает в 11 раз при демиелинизирующей нейропатии, множественной моторной нейропатии. Обсуждается патогенетическая роль митохондриальных поломок.

Схема патогенеза диабетической полинейропатии



Увеличение активности полиолового пути обмена глюкозы, возрастание активности протеинкиназы С (РКС), накопление конечных продуктов неферментативного гликирования, гликолипидов в нервных клетках, а также процессы оксидативного стресса – составляют основу метаболических механизмов формирования диабетической нейропатии.

Классификация

Существует несколько вариантов классификаций диабетической нейропатии.

Клиническая классификация диабетической нейропатии:

1. Поражение ЦНС
- энцефалопатия;
- миелопатия;

2. Поражение периферической нервной системы:

Диабетическая полинейропатия:
- сенсорная форма (симметричная, несимметричная);
- моторная форма (симметричная, несимметричная);
- сенсомоторная (симметричная, несимметричная);

Диабетическая мононейропатия (изолированное поражение проводящих путей черепных или спиномозговых нервов);

Автономная нейропатия:
- кардиоваскулярная форма;
- гастроинтестинальная форма;
- урогенитальная форма;
- бессимптомная гипогликемия;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функций потовых желез (нейроваскулярная форма).

Различают следующие стадии развития диабетической нейропатии (Dyck P.J., 1988, Bruno A., 1994; Bowker J., 2001).
- Стадия 0 – отсутствие нейропатии.
- Стадия 1 – бессимптомная нейропатия.
- Стадия 2 – симптомная нейропатия.
- Стадия 3 – выраженная нейропатия.

Автономная нейропатия

Автономную нейропатию характеризуют как аутосимпатэктомию.

Автономная нейропатия может быть как клинически выраженной, так и субклинической. Она манифестирует с дисфункции одного или нескольких органов, почти всегда сочетается с сенсорной или сенсомоторной полинейропатией, но может быть и изолированной, часто предшествуя развитию других осложнений.

Клинические симптомы автономной нейропатии появляются через некоторое время после верификации диагноза сахарного диабета. Однако субклинические проявления автономной дисфункции можно обнаружить уже на момент верификации диагноза СД 2 типа, а в случае СД 1типа – примерно через 2 года при отсутствии идеального контроля гликемии.

Пятилетняя смертность больных с диабетической автономной нейропатией в 3 раза выше, чем при отсутствии таковой.

Нередкая находка у больных СД с автономной нейропатией и поражением симпатического звена нервной системы является ассоциация с артериосклерозом Менкеберга, при котором имеет место обезыствление меди артерий.

Автономная нейропатия и ассоциированные нарушения микроциркуляции вносят существенный вклад в формирование остеопении/остеопороза при сахарном диабете.

Различают следующие формы автономной нейропатии: кардиоваскулярная, гастроинтерстинальная, урогенитальная, нарушение функции потовых желез, нарушение функции зрачка, бессимптомная гипогликемия.

Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии.

Для кардиоваскулярной формы автономной нейропатии характерны: снижение вариабельности сердечного ритма, фиксированный сердечный ритм; синусовая тахикардия, повышение ЧСС в покое; ортостатическая гипотензия; безболевой инфаркт миокарда и безболевая ишемия; неадекватное повышение ЧСС и АД на физическую нагрузку; увеличение интервала QT; дисфункция левого желудочка.

Гастроинтерстинальная форма автономной нейропатии

Может сопровождаться следующими доминирующими в клинической картине вариантами нарушений: эзофагеальной дисфункцией, гастропарезом, диареей запором, недержанием стула.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Урогенитальная форма автономной нейропатии

Характеризуется такими вариантами как эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция, нейрогенный мочевой пузырь.

Нарушение функций потовых желез.

Нарушение функций потовых желез проявляется в виде дистального ангидроза и гипергидроза при еде.

Бессимптомная гипогликемия

Очень серьезное осложнение сахарного диабета. Характеризуется потерей защитных симпато-адреналовых реакций при снижении гликемии, что порой приводит к внезапным потерям сознания и травматизму больных.

Нарушение функции зрачка.

При данном варианте автономной нейропатии: имеет место нарушение адаптации зрачка при переходе от света к темноте.

Дифференциальный диагноз диабетической автономной нейропатии

Дифференциальный диагноз диабетической автономной нейропатии проводится с идиопатической ортостатической гипотензией, алкогольной нейропатией, застойной сердечной недостаточностью, Shy-Drager синдромом (ортостатическая гипотензия, признаки паркинсонизма с пирамидальными нарушениями, включающими тремор, ригидность, гиперрефлексию, атаксию, урогенитальная и кишечная дисфункция); с клиническими проявлениями гипотироза; с гиповолемией вследствие плохого гликемического контроля или приема диуретиков, медикаментозной нейропатией (инсулин, вазодилататоры, симпатические блокаторы); иными причинами гастроинтерстициальной и эректильной дисфункции; нейрогенного мочевого пузыря, отека конечностей.

Кардиоваскулярная форма делится на: субклиническую, выявляемую только с помощью тестов, и клиническую.

Ортостатическая гипотензия является классическим проявлением кардиоваскулярной автономной диабетической нейропатии и характеризуется слабостью, головокружением, обморочными состояниями, зрительными нарушениями, бледностью кожных покровов. Эти признаки появляются при перемене положения пациента лежа в положение стоя. В некоторых случаях гипотензия остается асимптоматической.

У пациентов с сахарным диабетом ортостатическая гипотензия обычно появляется вследствие поражения эфферентных симпатических вазомоторных нервных волокон, главным образом находящихся в сосудах кровоснабжающих внутренние органы. Кроме этого уменьшается кожная, органная и общая сосудистая резистентность, что лежит в основе развития данного нарушения. В норме в ответ на постуральные изменения повышается плазменный уровень норадреналина, у пациентов же с ортостатической гипотензией этот ответ может быть нарушен, что приводит к падению артериального давления. Снижение сердечного выброса особенно при физической нагрузке, так же может вносить свой вклад в развитие данного осложнения. Известно, что тахикардия покоя характерна для больных сахарным диабетом. При этом ЧСС в покое 90–100 ударов/мин, может достигать 130 ударов. Более выраженная тахикардия покоя наблюдается у пациентов с поражением парасимпатической нервной системы, в то время как при вовлечении в патологический процесс симпатической системы характерна более низкая ЧСС. В клинической практике принимают во внимание тот факт, что ЧСС

снижается/нормализуется при прогрессировании автономной кардионейропатии. Таким образом, единичные оценки ЧСС не могут служить надежным диагностическим критерием.

Наиболее частым и рано появляющимся признаком кардионейропатии является уменьшение вариабельности ЧСС. Фиксированный сердечный ритм (отсутствие ответа на умеренную физическую нагрузку, стресс, сон) является редким симптомом и говорит о «денервации» сердца.

У больных СД без клинических признаков заболеваний сердца, может наблюдаться асимптоматическая вагусная нейропатия сердечно-сосудистой системы. При этом переносимость физических упражнений, ответ ЧСС на физическую нагрузку, сердечный ударный объем – снижены. При присоединении ортостатической гипотензии переносимость физических нагрузок еще более ухудшается. Тяжесть кардиваскулярной автономной нейропатии обратно коррелирует с ЧСС во время физических нагрузок.

Безболевая ишемия или безболевой инфаркт миокарда регистрируется в 45–65% случаев диабетической автономной нейропатии по сравнению с 4, 1% больных СД, но без признаков нейропатии. Появление ишемических болей служит сигналом для прекращения физической нагрузки.

В основе механизма развития безболевой ишемии лежит дисфункция кардиальных афферентных нервных волокон и измененный порог болевой чувствительности. Нарушение передачи афферентного сигнала в результате автономной дисфункции связано с падением трансмиссии сигнала от таламуса к фронтальной коре головного мозга.

Уровень смертности после перенесенного инфаркта миокарда у больныхСД так же выше, чем у лиц без СД, что объясняется более частым развитием у них желудочковых аритмий, в результате имеющейся автономной дисфункции.

Наличие левожелудочковой недостаточности может служить ранним признаком автономной нейропатии у больных СД. Даже при отсутствии клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний левожелудочковая недостаточность регистрируется у 60% больных СД. Вначале нарушается диастолическая функция, затем развивается систолическая дисфункция.

Патологически длинный интервал QT, продолжительность, которого регулируется вегетативной нервной системой, так же ассоциирован с повышенным риском фатальных нарушений сердечного ритма.

Гастроинтестинальная форма. Поражения отмечаются на всех уровнях гастроинтестинального тракта: пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечник. Клинические признаки разнообразны и включают в себя: боли, тошноту, рвоту, мальабсорбцию, недержания стула, запоры, диарею.

Эзофагиальные нарушения встречаются в 75% случаев СД и проявляются разными нарушениями моторики, что предрасполагает к развитию рефлюксной болезни желудка.

Наличие диабетической гастропатии следует исключать при нестабильным течении диабета. Выделяют следующие функциональные нарушения: пилороспазм, снижение моторики желудка и запаздывание эвакуации пищи, гастральная аритмия. В свою очередь органические нарушения проявляются гастропарезом, антральной дилатацией, обструкцией. Гастральная аритмия наблюдается при снижении вагусной регуляции и преобладании симпатической. Является частой

причиной нарушений перистальтики. Гастропарез встречается у 25% больных СД с автономной нейропатией. О нем свидетельствует наличие пищи в желудке после 8–12 часов голода.

При верификации диагноза исключают язвенную болезнь желудка, рак желудка, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, гастрит. Даже при незначительных симптомах гастропареза затрудняется продвижение пищи в тонком кишечнике и нарушается всасывание глюкозы, что отражается на эффективности сахароснижающей терапии. В результате происходят неадекватные колебания гликемии, эпизоды постпрандиальной гипогликемии. Диабетическая диарея встречается у 15–25% больных СД 1 и 2 типа. Предрасполагают к ее развитию нарушения продвижения пищи по кишечнику, рост патогенной микрофлоры, снижение экзокринной панкреатической секреции, мальабсорбция. Характерна ночная диарея. При нарушении функции внутренней запирающей мышцы ануса (m.sphincter ani internus) развивается недержание стула. Запоры – частое проявление автономной нейропатии, отмечающееся в 25–45% случаев СД. Нарушения перистальтики толстого кишечника порой сочетаются с диабетической энтеропатией.

При нарушениях вегетативной иннервации желчного пузыря нарушается моторика органа, что ведет к застою желчи и повышает риски развития желчекаменной болезни.

Урогенитальная форма автономной нейропатии. При диабетической автономной нейропатии моторные функции мочевого пузыря изначально не нарушаются, но поражаются афферентные нервные волокна и уменьшается чувствительность, развивается атония. Снижается частота мочеиспусканий. Мочевой пузырь может увеличиваться более чем в три раза по сравнению с нормой. У некоторых больных СД – достигает уровня пупка, не вызывая при этом дискомфорта.

Патологические изменения интрамуральных нервных образований пузыря у больных диабетом напоминают изменения в симпатических ганглиях при данном заболевании и встречаются примерно у 80% больных диабетической полинейропатией. Симптомы нейрогенного мочевого пузыря при диабете включают отсутствие позыва на мочеиспускание, когда в пузыре содержится более 500 мл мочи, наличие остаточной мочи от 100 до 1000 мл и более. Больные жалуются на увеличение интервалов между позывами на мочеиспускание, которое может происходить 1–2 раза в день. Они часто вынуждены напрягаться, чтобы начать и поддерживать мочеиспускание, при этом отмечается слабое истечение мочи.

Диабетическая эректильная дисфункция – одна из причин органической сексуальной дисфункции у мужчин с данным заболеванием. Диагностируется в 35–85% случаев СД и является маркером системного поражения сердечно-сосудистой системы и высоких рисков сосудистых катастроф. Отмечают снижение холинэргической активации эректильного процесса. Нарушается продукция вазодилататоров – оксида азота и простациклина.

Ретроградная эякуляция имеет место у 25–32% мужчин с СД. В генезе лежит поражение эфферентных симпатических волокон, нарушается координация работы внутреннего и наружного везикулярных сфинктеров во время эякуляции. Диагноз подтверждает присутствие сперматозоидов в моче.

Нарушение функции потовых желез. Кожное кровообращение важно в поддержании потоотделения, температуры тела и заживлении микротравм. В норме артериовенозные шунты способствуют сбросу крови из артериального русла в венозное, минуя капилляры. Шунты поддерживаются в сокращенном состоянии симпатической нервной системой, но в результате развившейся нейропатии это влияние снижается, и шунт открывается, кожный кровоток, таким образом, обедняется. При этом, несмотря на прощупываемый пульс и нормальную кожную температуру, появляются участки ишемии. Характерными признаками является гипергидроз верхней части тела, и снижение потоотделения нижней части тела. Сухая кожа ведет к развитию трещин, которые являются входными воротами для инфекции и возможного развития в последующем гангрены.

Бессимптомная гипогликемия. Поражение парасимпатической нервной системы приводит к снижению секреции глюкагона, а симпатической – к снижению выброса адреналина, что сопровождается отсутствием характерных предвестников гипогликемии в виде тахикардии, повышенного потоотделения, чувства голода. Хотя необходимо отметить, что после 14–30 лет течения СД чувствительность гепатоцитов к глюкагону значительно снижена и это не обязательно является проявлением автономной нейропатии. Для таких пациентов поддержание гликемии и гликированного гемоглобина в пределах нормы сопряжено с высоким риском развития гипогликемий.

Сенсорная и сенсорно-моторная полинейропатия

Основными проявлениями симметричной сенсорной или сенсорно-моторной полинейропатии являются парестезии, онемение, зябкость и боли в нижних конечностях, а так же кистях рук. Как правило, отмечаются симметричные нарушения всех видов чувствительности – болевой, температурной, тактильной и вибрационной – в так называемой зоне «носков» и «перчаток». У части больных указанные проявления могут быть выражены слабо. В тяжелых случаях характерны усиливающиеся по ночам парестезии, боли, чувство жжения стоп и пальцев рук.

Ранние клинические признаки сенсорной/сенсомоторной полинейропатии.

Позитивные и негативные симптомы при сенсомоторной дистальной симметричной полинейропатии

«Позитивные симптомы»

1. Постоянная жгучая или тупая боль
2. Пароксизмальная пронизывающая или стреляющая боль
3. Дизестезии (болезненные парестезии)
4. Вызванная боль (гипералгезия, аллодиния)

«Негативные» симпотмы

1. Гипоалгезия, аналгезия
2. Гипестезия, анестезия
3. Снижение температурной, вибрационной чувствительности и чувства давления
4. Снижение (выпадение) глубоких рефлексов

Начальные проявления нейропатии регистрируются в пальцах стоп. В случае проксимального характера прогрессирования процесса появляются признаки снижения чувствительности в пальцах рук. Следует отметить, что дистальные отделы верхних конечностей редко вовлекаются первыми. При дистальной симметричной сенсомоторной полинейропатии поражаются как тонкие немиелинизи-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

рованные (С), слабо миелинизированные (Ad), так и толстые миелинизированные нервные волокна (Aa, Ab).

Для нейропатии с преимущественным поражением тонких нервных волокон характерна потеря болевой и температурной (тепловой и холодовой) чувствительности. В случае вовлечения в процесс преимущественно толстых волокон нарушается скорость проведения нервного импульса и снижается или теряется тактильная и вибрационная чувствительности, что в тяжелых случаях может приводить к сенсорной атаксии. Однако следует отметить, что часто признаки, присущие для поражения тонких нервных волокон, наблюдается раньше, нежели толстых.

Более чем у половины больных, имеющих признаки диабетической полинейропатии, присутствует болевая симптоматика. Характерно возникновение болей в состоянии покоя и преимущественно в ночное время, а также – при переутомлении, во время стресса. Обращает на себя внимание то, что при ходьбе боль, как правило, уменьшается, тогда как изменение положения ног не влияет на ее интенсивность.

Клинические проявления хронической сенсорно-моторной диабетической полинейропатии – боль (чаще всего жгучего характера, усиливается в ночное время); парестезии; гиперестезии; снижение чувствительности – вибрационной, температурной, болевой, тактильной; снижение или выпадение рефлексов; сухость кожи; повышение или понижение температуры; наличие каллюса (омозолелости) в областях повышенного давления.

Острый болевой синдром

Острый болевой синдром при диабетической нейропатии описывается как самостоятельная клиническая единица. Характерны гиперестезии, гипералгезии и аллодиния, когда неболевой раздражитель воспринимается пациентом как болевой. В случае аллодинии больные жалуются на дискомфорт при прикосновении одежды либо одеяла. Не редкость – резкое снижение массы тела. При этом моторные функции сохраняются, а чувствительные страдают незначительно. По мере прогрессирования патологического процесса присоединяется диабетическая амиотрофия.

Острый болевой нейропатический синдром при старте инсулинотерапии

Встречается острый болевой нейропатический синдром при старте инсулинотерапии с последующей нормализации гликемии, известный как **«инсулиновый неврит»** или неврит Caravati по имени автора, впервые представившего описание данного явления. Высказывается мнение, что болевая симптоматика связана не с прогрессированием деструктивных процессов, а наоборот, с регенерацией нервов. Однако подобный вариант неврита описан и при таблетированной сахароснижающей терапии, что связывают с колебаниями гликемии.

Диабетическая амиотрофия

Диабетическая амиотрофия развивается чаще у лиц с СД 2 типа в возрасте 50–60 лет. При данной патологии имеет место окклюзия эпиневральных кровеносных сосудов с развитием некротизирующего васкулита, инфильтрацией нерва гемосидерином и иммунными клетками крови.

Мышечная атрофия затрагивает вначале дистальные отделы нижних конечностей (мелкие мышцы стопы), а затем и проксимальные. Снижаются коленный и ахиллов рефлексы. Прогрессируют нарушения взаимодействия между сгибательными и разгибательными мышцами плантарной и дорзальной поверхностей. Нарастает атрофия межкостных мышц стопы, что ведет к биомеханическим нарушениям и формированию типичных костных деформаций – выступающие головки метатарзальных костей, образование «крючкообразных» пальцев ног. Вовлечение автономных нервных волокон ведет к снижению потоотделения – кожа становится сухой, нарастает гиперкератоз. Кожные покровы нижних конечностей приобретают характерный цвет – ярко-розовый или красный. Часто появляются симметричные очаги гиперпигментации на голени и на тыле стопы вследствие повышенной проницаемости сосудов и отложения гемосидерина – так называемая «пятнистая голень».

Ногтевые пластинки могут атрофироваться или наоборот утолщаться и деформироваться, что создает благоприятные условия для развития онихомикоза. Формируется так называемая "стопа риска", для которой характерно отсутствие защитной чувствительности и формирование остеоартропатии.

Снижение суставной подвижности и костные деформации нарушают нормальную биомеханику стопы. Во время ходьбы увеличивается давление на определенные участки (чаще это передний отдел), что приводит к образованию гиперкератоза, воспалительному аутолизису подлежащих тканей и развитию нейропатических язв, чаще – на подошвенной поверхности стопы и в межпальцевых промежутках. Указанные язвы в течение определенного периода времени могут быть безболезненными вследствие сниженной чувствительности, и нередко только присоединение инфекции и развивающийся воспалительный процесс обращают внимание больного на наличие язвенного дефекта. *Именно поэтому раннее выявление признаков диабетической полинейропатии крайне важно для снижения риска язвообразования и проведения реабилитации больных.*

Фокальная нейропатиявключает в себя краниальную нейропатию (нейропатия черепных нервов), мононейропатию конечностей (верхних или нижних) и торакоабдоминальную нейропатию (радикулопатия).

Краниальная мононейропатия. При краниальной мононейропатии поражаются чаще глазодвигательный (III-я пара), отводящий (VI-я пара) и лицевой (VII-я пара) нервы, реже – IV-я пара (блоковый нерв). Вовлечение в процесс других краниальных нервов не типично для больных СД.

Наиболее часто встречаемая форма краниальной нейропатии – это диабетическая офтальмоплегия. Начало, как правило, внезапное, в течение 1–2 дней. В половине наблюдаемых случаев отмечаются болезненные ощущения над и за глазным яблоком, которые на несколько дней предшествуют развитию диплопии и птоза и исчезают при их появлении. Наиболее типичные признаки офтальмоплегии сохраняются нескольких дней, реже недель, далее наступает постепенное улучшение, которое заканчивается полным выздоровлением в течение 3–5 месяцев, не зависимо от качества контроля гликемии.

Диабетическая хайропатия

Диабетическая хайропатия – симптомокомплекс, включающий хейроартропатию, синдром диабетической руки, синдром ограниченной подвижности суставов. Встречается у 15–30% подростков с СД 1 типа. Рассматривается как один из вариантов диабетической остеоартропатии.

Классический признак диабетической хайропатии – «рука праведника». Больного просят сложить ладони вместе, держа предплечья параллельно полу. При

диабетической хайропатии ладонные поверхности кистей и соответствующие пальцы правой и левой руки не смыкаются. Раньше всего появляются изменения кожи кистей – становится сухой, восковидной, утолщается и уплотняется. Вначале нарушается разгибание мизинцев, но могут быть поражены все пальцы и суставы.

Диагностика диабетической нейропатии.

Согласно современным рекомендациям необходимо минимум два неврологических нарушения (симптомы, изменение скорости распространения возбуждения по нервному волокну, сдвиги по данным количественных сенсорных или автономных тестов) для постановки диагноза диабетической нейропатии.

Качество контроля гликемии и липидных параметров имеет существенное значения для минимизации прогрессирования диабетической нейропатии. Изменение уровня гликированного гемоглобина на 1% ассоциируется с отклонением скорости распространения возбуждения/СРВ на 1,3 м/с. Обязательно достижение целевых уровней HbAlc <6, 5–7, 0%, уровня триглицеридемии менее 1,7 ммоль/л; ХсЛПНП менее 2,6 ммоль/л (у лиц группы риска – менее 1,8 ммоль/л) ХсЛПВП более 1, 15 ммоль/л – у мужчин и 1,20 ммоль/л – у женщин.

Кардиальная форма автономной нейропатии. Автономные функциональные тесты позволяют выявить кардиальные осложнения на ранних, ассимптоматических стадиях, что весьма важно для дальнейшего прогноза жизни пациентов. Для верификации кардиальной формы автономной нейропатии, в частности нарушения симпатической иннервации, наиболее доступным методом в рутинной практике является ортостатическая проба. В ходе данной пробы определяют разницу АД и пульса в положении лежа и стоя, а так же оценивают субъективные ощущения обследуемого. В норме изменения пульса и АД незначительны: частота пульса возрастает не более чем на 20 уд/мин, систолическое давление кратковременно снижается (в первые 1–2 мин), а диастолическое повышается за время пробы не более чем на 10 мм рт ст. Снижение АД более чем на 30 мм рт ст при перемене положения тела с горизонтального на вертикальное оценивается как положительная проба.

Диагностика недостаточности парасимпатической иннервации сердца осуществляется с помощью пробы Вальсальвы. Данная проба проводится в стандартных условиях. Пациент сидя дует в мундштук. Давление в мундштуке должно поддерживаться на уровне 40 мм.рт.ст. в течение 15 секунд (не менее). Проводится регистрация ЭКГ. Определяют отношение самого длинного интервала RR к самому короткому. Соотношение менее чем 1,20 оценивается как патологическое. Не отмечено корреляции с возрастом пациента. Проба проводится для выявления вариабельности сердечного ритма.

У здоровых пациентов ЧСС изменяется одновременно с частотой дыхания: увеличивается во время вдоха и снижается во время выдоха (т.н. респираторная аритмия, которая регулируется парасимпатической нервной системой). Исчезновение респираторной аритмии является ранним признаком поражения n.vagus. Во время теста проводится регистрация ЭКГ при глубоком дыхании больного. Рассчитывается разница между самой высокой и самой низкой ЧСС. Величина менее 10 ударов/мин расценивается как патологическая. На результаты теста влияет возраст больного, поскольку вариабельность частоты сердечных сокращений снижается с возрастом.

Диагностика диабетической полинейропатии включает обязательный осмотр нижних конечностей, при этом оценивают неврологический статус и состояние артериального кровотока. При наличии язвенно-некротических дефектов проводят посев бактериального отделяемого с целью определения спектра микрофлоры и ее чувствительности для выбора адекватной антибактериальной терапии.

Для выявления костных деформаций, остеомиелита, участков деструкции кости или спонтанных переломов мелких костей выполняется рентгенографическое исследование. R-графию пораженной конечности проводят, как правило, в 2-х проекциях (прямой и боковой). Рентгенологические признаки остеопороза появляются только при потере более 30% костной массы, поэтому начальные стадии верифицируют с помощью денситометрического исследования.

К R-графическим признакам остеомиелита относят явления периостита, при прогрессировании процесса появляется выраженный очаг деструкции с сопутствующей секвестрацией. Отсутствие костной патологии на рентгенограмме не исключает наличия остеомиелита и при подозрении требуется R-графический контроль через 2–4 недели. Дополнительно возможно проведение сцинтиграфии костей стопы меченными Технецием – 99. Наиболее часто развивается остеомиелит фаланг пальцев стоп и плюсневых костей как осложнение существовавшего ранее язвенного дефекта или как следствие травмы.

В мире общепризнанны шкалы симптомов нейропатии – NSS (Neuropathy Symptom Score) и признаков нейропатии – NDS (Neuropathy Disability Score), которые используются при диагностике диабетической полинейропатии.

Оценка шкалы симптомов (NSS): жжение, нечувствительность (онемение) или ощущение «ползанья мурашек» = 2; утомляемость, судороги или болезненность = 1. Распространение: стопы = 1; икроножные мышцы = 1; другое = 0. Усиление ночью = 2; день или ночь = 1; дневное время =0; пробуждение ото сна =1. Снижение: при ходьбе =2; стоя =1; сидя или лежа =0. *Сумма баллов составляет значение шкалы*: 3–4 = незначительная симптоматика; 5–6 = умеренная симптоматика; 7–9 = тяжелая симптоматика.

Оценка шкалы признаков (NDS): коленный рефлекс; вибрационная чувствительность; болевая чувствительность; температурная чувствительность. Рефлексы: нормальные (=0); усиливаются (=1); отсутствуют (=2) с каждой стороны.

Сенсорная (тактильная) чувствительность – присутствует (=0); снижена либо отсутствует (=1) с каждой стороны. Сумма баллов: 3–5 = незначительные признаки; 6–8 = умеренные признаки; 9–10 = тяжелые признаки нейропатии.

Минимальными критериями для диагностики диабетической полинейропатии согласно NSS и NDS являются: умеренные признаки с или без симптомов (NDS = 6–8+ NSS 3–0); незначительные признаки с умеренными симптомами (NDS = 3–5 + NSS = 5–6).

Стадии дистальной диабетической нейропатии (международное руководство по амбулаторному ведению диабетической нейропатии, 1995г.):

0. Нет нейропатии. Симптомы и признаки отсутствуют;

1. Асимптоматическая нейропатия:

1А – NSS = 0, нормальный коленный рефлекс;

1Б – NSS = 0, сниженный коленный рефлекс.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

2. Симптоматическая нейропатия:

2А – NSS ³1, нормальный коленный рефлекс

2Б – NSS ³1, сниженный коленный рефлекс

3. Выраженная нейропатия.

Порог вибрационной чувствительности определяют при помощи неврологического градуированного камертона 128 Гц или биотензиометра. Исследование проводят в стандартных точках: основание большого пальца, латеральная поверхность первой плюсневой кости) и (медиальная) внутренняя лодыжка.

Вибрационная чувствительность снижена, если больной перестает ощущать вибрацию, когда значение шкалы камертона соответствует 6 УЕ и ниже. Снижение порога вибрационной чувствительности многими исследователями отмечается как наиболее прогностически неблагоприятный признак. Порог виброчувствительности с возрастом снижается.

Температурную чувствительность определяют чередованием прикосновений теплого и холодного предмета к соседним областям большого пальца, тыла стопы, внутренней лодыжки, голени и колена. Для этого может быть использован специальный прибор ТИП-ТЕРМ/thip-term либо неврологический молоточек. Пациент должен ощущать разницу температур во всех точках, при снижении чувствительности надо указать уровень, с которого пациент начинает определять эту разницу.

Болевая чувствительность и способность различать тупое и острое воздействия исследуется с помощью тупой иглы либо специальных приборов типа Neuropen, Pin-wheel – от внутренней поверхности кончика большого пальца до внутренней поверхности колена. При нарушенной чувствительности необходимо указывать уровень, с которого больной перестает различать прикосновения тупого и острого прикосновения.

Тактильная (защитная) чувствительность определяется с помощью монофиламента/Monofilament, который при прикосновении оказывает стандартное давление 10 г. Исследование проводится на подошвенной поверхности пальцев и в области проекции головок плюсневых костей. Не рекомендуется выполнять оценку тактильной чувствительности в местах ороговения кожи.

Проприоцептивная чувствительность (чувство положения) оценивается в положении больного лежа с закрытыми глазами. При этом пассивно сгибается стопа.

Для оценки состояния моторного отдела нервной системы проводят определение ахилловых и коленных рефлексов с помощью неврологического молоточка. Конечность должна быть расслаблена. Коленный рефлекс вызывается ударом молоточка ниже коленной чашечки, по lig.patellae, при этом происходит разгибание голени. Рефлекс отсутствует, если разгибания не происходит. Ахиллов рефлекс вызывается ударом молоточка по ахиллову сухожилию, при этом происходит сгибание стопы в случае нормального рефлекса.

Электродиагностические методы (электромиография). Электрофизиологические исследования регистрируют скорость проведения нервного импульса по чувствительным и двигательным волокнам периферической нервной системы. Это наиболее достоверный способ диагностики диабетической нейропатии.

Лечение диабетической нейропатии

В лечении диабетической нейропатии можно выделить два направления – **патогенетическое и симптоматическое лечение.** Целью патогенетической терапии является замедление, стабилизация или обратное развитие нейропатии. Симптоматическое лечение дистальной симметричной полинейропатии направлено, в основном, на ослабление боли. Как симптоматические, так и патогенетические методы лечения должны сопровождаться общими мерами. Например, с целью предупреждения образования язв на стопах пациенты должны быть информированы о значении сниженной чувствительности стоп, правилах ухода за ними и выбора удобной обуви. Каждому больному, страдающему СД, следует проходить обследование стоп не реже одного раза в год; больные со сниженной чувствительностью стоп нуждаются в регулярном наблюдении ортопеда.

Варианты лечения диабетической полинейропатии.

Патогенетическое лечение

Оптимальный контроль гликемии

Коррекция факторов риска

Специфическая фармакотерапия (например, бенфотиамин, α-липоевая кислота)

Симптоматическое лечение

Антидепрессанты

Антиконвульсанты

Анальгетики

Общие меры

Обучение методам ухода за стопами

Обследование стоп (ежегодно)

Регулярная консультация ортопеда

Патогенетическое лечение

Контроль гликемии и коррекция факторов риска

Поскольку гипергликемия признана фактором повреждения нервной ткани при СД, оптимальный контроль гликемии является основным компонентом этиотропной терапии.

Строгий контроль уровня глюкозы в крови замедляет прогрессирование микрососудистых осложнений. Однако, если контроль уровня глюкозы длительное время был недостаточным, его повреждающее действие может сохраняться в будущем даже после оптимизации уровня глюкозы. В связи с этим, новые данные о патогенезе микрососудистых поражений при СД требуют разработки специальных методов лечения помимо оптимизации уровня глюкозы. В условиях гипергликемии в клетках, не способных ослабить трансмембранный транспорт глюкозы, происходят закономерные изменения метаболизма глюкозы. Особенно чувствительными к повреждению являются клетки сосудов сетчатки, почек, а также нейроны. Экспериментальные исследования открывают новые перспективы для разработки специальных методов лечения, влияющих на аномальные пути метаболизма глюкозы.

Ингибиторы альдозоредуктазы

Одним из возможных подходов к ограничению патологических процессов при диабетической нейропатии является торможение активности альдозоредуктазы. Активность этого фермента повышается при гипергликемии, что ведет к увеличению чувствительности клеток к окислительному стрессу. Считается,

что торможение альдозоредуктазы предупреждает снижение окислительно-восстановительного потенциала и тем самым уменьшает поражение нервной ткани.

Бенфотиамин

Многообещающие результаты были получены в экспериментальных и клинических исследованиях при активации транскетолазы – фермента, регулирующего скорость превращений в восстановительном пентозофосфатном пути. Этот путь является источником НАДФН (восстановительного потенциала) и, таким образом, помогает предотвратить окислительный стресс в клетках. Два метаболита гликолиза также являются конечными продуктами пентозофосфатного пути – фруктозо-6-фосфат и глицеральдегид-3-фосфат. При высокой концентрации глюкозы ее поток может быть переключен с гликолитилеского пути на пентозофосфатный путь, однако это возможно лишь при полной активации транскетолазы ее кофактором тиамина пирофосфатом. В исследованиях была продемонстрирована способность бенфотиамина – липофильного пролекарства тиамина пирофосфата – блокировать четыре основных пути, приводящих к окислительному стрессу, нарушению функций сосудов и образованию конечных продуктов гликирования.

Два плацебо-контролируемых исследования у больных с диабетической полинейропатией продемонстрировали положительное влияние бенфотиамина на боль и сенсорные симптомы. В исследовании BEDIP у 40 больных, страдающих диабетической полинейропатией, по сравнению с плацебо достоверно снизилась оценка по шкале TSS и выраженность боли после трех недель лечения бенфотиамином по 400мг/сут. Наиболее выраженное влияние препарат оказал на боль ($p=0,0414$). Проведенное после этого исследование BENDIP продемонстрировало положительный эффект шестинедельной терапии бенфотиамином (600 мг/сут) на оценку по шкале нейропатии NSS. В обоих исследованиях эти эффекты были достигнуты без значительных изменений уровня HbA1c и содержания глюкозы в крови. Главным преимуществом бенфотиамина является низкая частота нежелательных явлений.

α-Липоевая кислота

Антиоксидант α-липоевая кислота (АЛК) успешно применялся с лечебной целью для снижения окислительного стресса, вызванного усилением продукции супероксид-аниона при диабетической нейропатии. На фоне лечения у больных СД происходило подавление перекисного окисления липидов и улучшался кровоток в микрососудах. В 2003 году проведено исследование SYDNEY, оценивающее эффективность трехнедельного внутривенного введения АЛК по 600мг (ежедневно 5 дней в неделю – всего до 14 вливаний) у 120 больных с диабетической полинейропатией. Влияние на нейропатию оценивалось с помощью шкалы TSS, показатель которой являлся первичной конечной точкой. После 14 вливаний показатель TSS улучшился по сравнению с исходным в среднем на 5, 7 пунктов в группе АЛК и на 1,8 пунктов в группе плацебо ($p<0,001$). Отмечалось значительное уменьшение выраженности режущей и жгучей боли, онемения и покалывания, что свидетельствовало о влиянии АЛК на патогенез нейропатии, а не просто о чисто сипмтоматическом эффекте. Последующий мета-анализ четырех рандомизированных плацебо-контролируемых исследований у больных с диабетической полинейропатии подтвердил результаты исследования SYDNEY и позволил сделать заключение, что внутривенное введение α-липоевой кислоты по 600мг/

сут в течение 3 недель существенно уменьшает позитивные симптомы нейропатии и связанный с ней неврологический дефицит.

Для лечения тяжелой диабетической нейропатии в клинической практике предложена следующая схема применения АЛК: внутривенное введение 600 мг в течение 5–15 дней (1–3 недели по рабочим дням) с последующим приемом внутрь по 600 мг АЛК.

Симптоматическое лечение диабетической полинейропатии

В последние годы для уменьшения боли у больных с периферической диабетической нейропатией с успехом применялись антидепрессанты. Их эффективность у пациентов как при наличии, так и в отсутствие депрессии, а также быстрый противоболевой эффект указывают на наличие у них дополнительного механизма действия. Благоприятный эффект трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина, имипрамина, мапротилина) при нейропатии был подтвержден во многих исследованиях, однако их применение ограничивается высокой частотой нежелательных эффектов. В связи с этим в последние годы исследования были сосредоточены на препаратах, обладающих избирательным действием на обратный захват серотонина и норадреналина.

Лечение болезненной нейропатии

Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина значительно ослабляют боль при умеренной частоте нежелательных реакций.

Противоэпилептические препараты, или антиконвульсанты (например, карбамазепин, габапентин, ламотриджин) широко применяются при диабетической нейропатии. Полагают, что их благоприятное действие на боль связано с воздействием на кальциевые и натриевые каналы нейронов, а также усилением влияния γ-аминомасляной кислоты (ГАМК).

Класс ЛС	ЛС (примеры)	Суточная доза (мг)
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин Имипрамин	25–150 25–150
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин	60–120
Антиконвульсанты	Карбамазепин Габалептин Топирамат Прегабалин	200–400 900–3600 До 400 150–600
Опиоидные анальгетики	Трамадол Оксикодон CR	50–400 10–60

Несомненно, важную роль в облегчении боли при диабетической нейропатии играют опиоидные анальгетики (трамадол, оксикодон и другие опиоиды). Применение производных опиоидов ограничивается высокой частотой побочных эффектов и опасностью развития зависимости. Их доза может быть снижена комбинацией с ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетином.

Нейропатия является тяжелым и прогрессирующим осложнением СД, ее мучительные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов. По-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

теря чувствительности в дистальных отделах конечностей может привести к образованию язв на стопах и инфекциям, и в результате к ампутации конечности.

Таким образом, патогенетическое и симптоматическое лечение диабетической нейропатии совершенно необходимы для предупреждения таких последствий. Первой целью этиотропной терапии должны быть усиление контроля гликемии и коррекция факторов риска. Однако новые данные о патогенезе микрососудистых поражений при СД требуют разработки специальных методов лечения, эффект которых проявляется независимо от контроля гипергликемии. Бенфотиамин и α-липоевая кислота широко применялись в экспериментальных и клинических исследованиях, и их эффективность в отношении проявлений нейропатии не сопровождалась значительными побочными эффектами. Поэтому их совместное применение может быть рекомендовано в дополнение к мерам общего характера и контролю гликемии.

Алгоритм лечения диабетической нейропатии.

Симптоматическая диабетическая полинейропатия

1. Подтверждение диагноза путем исключения недиабетического происхождения

2. Жесткий контроль гликемии и коррекция факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

3. Патогенетическая терапия

– Бенфотиамин по 600 мг/сут внутрь

– α-липоевая кислота по 600 мг/сут внутрь (в тяжелых случаях – после предварительного 1 –3 недельного курса внутривенного введения)

4. Симптоматическое лечение

– Антидепрессант

• Амитриптилин 25–150 мг

• Дулоксетин 60–120 мг

– Антиконвульсант

• Габапентин 900–3600 мг

• Прегабалин 150–600 мг

– Опиоидние анальгетики при необходимости патогенетической терапии, но также эффективно облегчают боль и ослабляют другие симптомы нейропатии. При необходимости может потребоваться дополнительное введение средств симптоматической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000.
6. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
7. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
8. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.

9. American Diabetes Association et al. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy //Diabetes Care. – 1988. – Т. 11. – №. 7. – С. 592–597.
10. Ametov A. S. et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α-lipoic acid //Diabetes Care. – 2003. – Т. 26. – №. 3. – С. 770–776.
11. Boulton A. J. M. et al. Diabetic somatic neuropathies //Diabetes care. – 2004. – Т. 27. – №. 6. – С. 1458–1486.
12. Casellini C., Vinik A. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies //Endocrine Practice. – 2007. – Т. 13. – №. 5. – С. 550–566.
13. Davies J. E. The pharmacological basis of therapeutics. – 2007.
14. Frampton J. E., Scott L. J. Pregabalin: in the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy //Drugs. – 2004. – Т. 64. – №. 24. – С. 2813–2821.
15. Gilron I. et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain //New England Journal of Medicine. – 2005. – Т. 352. – №. 13. – С. 1324–1334.
16. Goldstein D. J. et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy // Pain. – 2005. – Т. 116. – №. 1. – С. 109–118.
17. Gorson K. C., Ropper A. H. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients //Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2006. – Т. 77. – №. 3. – С. 354–358.
18. Inoguchi T. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C--dependent activation of NAD (P) H oxidase in cultured vascular cells //Diabetes. – 2000. – Т. 49. – №. 11. – С. 1939–1945.
19. Manzella D. et al. Role of free fatty acids on cardiac autonomic nervous system in noninsulin-dependent diabetic patients: effects of metabolic control //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Т. 86. – №. 6. – С. 2769–2774.
20. Martin C. L. et al. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion //Diabetes care. – 2006. – Т. 29. – №. 2. – С. 340–344.
21. Oyibo S. O. et al. The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study //Diabetic Medicine. – 2002. – Т. 19. – №. 10. – С. 870–873.
22. Pittenger G. L. et al. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients //Diabetes care. – 2004. – Т. 27. – №. 8. – С. 1974–1979.
23. Raskin J. et al. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study //Pain Medicine. – 2006. – Т. 7. – №. 5. – С. 373–385.
24. Rosen S. D., Camici P. G. The brain-heart axis in the perception of cardiac pain: the elusive link between ischaemia and pain //Annals of medicine. – 2000. – Т. 32. – №. 5. – С. 350–364.
25. Said G. Diabetic neuropathy – a review //Nature clinical practice Neurology. – 2007. – Т. 3. – №. 6. – С. 331–340.
26. Sharma K. R. et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus //Archives of neurology. – 2002. – Т. 59. – №. 5. – С. 758–765.
27. Sinnreich M., Taylor B. V., Dyck P. J. B. Diabetic neuropathies: classification, clinical features, and pathophysiological basis //The neurologist. – 2005. – Т. 11. – №. 2. – С. 63–79.
28. Smith A. G. et al. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy //Neurology. – 2001. – Т. 57. – №. 9. – С. 1701–1704.
29. Vinik A. I. Advances in diabetes for the millennium: new treatments for diabetic neuropathies //Medscape General Medicine. – 2004. – Т. 6. – №. 3 Suppl.
30. Vinik A. I., Mehrabyan A. Diabetic neuropathies //Medical Clinics of North America. – 2004. – Т. 88. – №. 4. – С. 947–999.
31. Vinik A. I., Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy //Circulation. – 2007. – Т. 115. – №. 3. – С. 387–397.
32. Ziegler D. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis //Diabetic Medicine. – 2004. – Т. 21. – №. 2. – С. 114–121.

33. Ziegler D., Sohr C. G. H., Nourooz-Zadeh J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy //Diabetes care. – 2004. – T. 27. – № 9. – C. 2178–2183.

Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца

Сахарный диабет (СД) является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС), которая представляет собой нарушение кровоснабжения миокарда из-за поражения коронарных сосудов вследствие развития атеросклероза.

Имеются специфические факторы риска, которые влияют на развитие ИБС у больных СД.

Таблица 9.13.5

Факторы риска развития ИБС у больных сахарным диабетом

Общие для всей популяции	Специфические для диабета
артериальная гипертония Ожирение Дислипидемия Гиперкоагуляция Гипертрофия левого желудочка Курение Злоупотребление алкоголем Менопауза Малоподвижный образ жизни Наследственная отягощенность по ИБС Возраст	Гипергликемия Гиперинсулинемия Инсулинорезистентность Диабетическая нефропатия (микроальбуминурия, протеинурия) Длительность СД

Патогенез диабетического атеросклероза характеризуется специфическими для диабета процессами, которые потенцируют механизмы, свойственные для недиабетического атеросклероза.

Механизмы развития ИБС у больных СД



Классификация ИБС

Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца)

- Стенокардия:

– стенокардия напряжения I, II, III, IV функциональный класс;

– спонтанная стенокардия (вариантная стенокардия, стенокардия Принцметалла)

- Инфаркт миокарда:

– крупноочаговый (трансмуральный) инфаркт миокарда;

– мелкоочаговый инфаркт миокарда (нетрансмуральный инфаркт), возможный инфаркт, инфаркт без зубца Q (субэндокардиальный инфаркт).

- Постинфарктный кардиосклероз
- Нарушение сердечного ритма
- Сердечная недостаточность

Клинические проявления ИБС при СД имеют свои особенности:

- ИБС на фоне СД нередко осложняется нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, угрожающими жизни нарушениями сердечного ритма;
- высокая частота развития «атипичных» форм ИБС (безболевые, аритмические и другие варианты) и инфаркта миокарда, и как следствие – высокий риск «внезапной коронарной смерти»;
- высокая частота синдрома тахикардии;
- высокая частота постинфарктных осложнений: кардиогенный шок, тромбоэмболическне осложнения, образование острых и хронических аневризм, нарушение ритма и проводимости, застойная сердечная недостаточность;
- высокий риск возникновения повторных инфарктов миокарда;
- при ИБС у больных СД часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки коронарного русла, что затрудняет проведение коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики;
- смертность вследствие перенесенного острого инфаркта миокарда в течение первой недели (острая фаза) или первого месяца (фаза выздоровления) в 2 раза превышает таковую у больных, не страдающих сахарным диабетом.

Диагностика ИБС

Наиболее важным признаком стенокардии напряжения является возникновение неприятных ощущений в груди во время физической нагрузки и их исчезновение в покое.

При отсутствии клинической картины ИБС рекомендуется активно выявлять больных, имеющих один или несколько факторов риска развития ИБС и обращать внимание на наличие нетипичных микросимптомов ИБС (неопределенного дискомфорта, появления одышки и тахикардии при физическом усилии или на холоде).

Обследование группы риска включает:

продолжительную регистрацию ЭКГ (от 6 до 24 часов) при обычном образе жизни больного (Холтеровское мониторирование);

исследование ЭКГ на фоне физической нагрузки (на тредмиле или велоэргометре).

Признаками ишемии миокарда являются депрессия сегмента ST, нарушения ритма, систолический шум или симптомы сердечной недостаточности при мониторировании ЭКГ на фоне физической нагрузки.

При отсутствии изменений на ЭКГ рекомендуется провести перфузионную сцинтиграфию миокарда с использованием радиоактивного таллия 201 (в покое

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

и после физической нагрузки). При наличии ишемии миокарда на сцинтиграммах обнаруживаются дефекты накопления препарата.

Дополнительными методами обследования являются рентгеноскопия грудной клетки (для выявления размеров сердца), эхокардиография, стресс-эхокардиография, рентгеноангиографические методы (коронарная ангиография, левожелудочковая ангиография), из радионуклидных методов исследования также используют радионуклидную вентрикулографию и сцинтиграфию миокарда с технеций-пирофосфатом 99М.

Лечение ИБС при сахарном диабете

В таблице №2 представлены целевые показатели терапии у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией (по рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета (2007 г.))

Таблица 9.13.6

Целевые показатели терапии у больных сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией

Артериальное давление, мм. рт. ст.	
Стстолическое/диастолическое	≤130/80
При нарушении функции почек, протеинурии >1г/24ч	≤125/75
Концентрация глюкозы в плазме, ммоль/л (мг/дл)	
Натощак	≤6, 0 (108)
Постпрандиальная концентрация (пик)	≤7, 5 (135) для СД 2 типа; 7, 5–9, 0 (135–160) для СД1 типа
Гликемический контроль, HbA1c, %	≤6, 5
Липидный профиль, ммоль/л (мг/дл)	
Общий холестерин	≤4, 5 (175)
ЛПНП	≤1,8 (70)
ЛПВП: мужчины	≥1,0 (40)
ЛПВП: женщины	≥1,2 (46)
Триглицериды	≤1,7 (<150)
Общий холестерин/ЛПВП	≤3
Отказ от курения	Обязателен
Регулярная физическая активность, мин/сут	≥30–45
Контроль массы тела	
ИМТ, кг/м²	≤25
При ожирении: снижение массы тела, %	10
Окружность талии (оптимальная), см	
Мужчины	≤94
Женщины	≤80
Диета	
Соль г/сут	≤6
Жир, % суточного энергообеспечения насыщенный транс-формы	≤10 ≤2 4–8

Для коррекции гипергликемии у больных СД 2 типа с сопутствующим ИБС применяются следующие группы препаратов:

- Метформин – при отсутствии противопоказаний;
- Препараты выбора среди пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), производных сульфонилмочевины – глимепирид и гликлазид;
- Инсулин – при наличии противопоказаний к ПССП или отсутствии компенсации на ПССП.

Специфическое лечение ИБС включает:

Органические нитраты

Для лечения стенокардии используют ретардные формы изосорбида мононитрата, которые удобны для пациента, так как их можно принимать 1 раз в сутки, сохраняя устойчивый клинический эффект. Слабыми сторонами нитратов являются развитие толерантности к ним и побочные эффекты. Побочные эффекты нитратов: головная боль, головокружение и сердцебиение.

Бета-блокаторы

При выборе конкретного препарата при сочетании СД и ИБС безусловно следует отдавать предпочтение препаратам, обладающим высокой кардиоселективностью. Наибольшей селективностью обладают бисопролол (5–10 мг/сут), небиволол (5 мг/сут). Относительными противопоказаниями к назначению бета-адреноблокаторов являются брадикардия и блокада сердца, поскольку эти лекарственные средства дополнительно ухудшают проводимость. Оптимальная ЧСС у больного, получающего бета-адреноблокаторы, должна равняться 55–60 уд/мин в покое.

Антагонисты кальция

Достоинствами лекарственных средств данной группы является широкий спектр фармакологических эффектов, направленных на устранение проявлений коронарной недостаточности: собственно антиангинальное действие, гипотензивный эффект, антиаритмическое действие, особенно при наджелудочковой аритмии. Благоприятно сказывается терапия антагонистами кальция и на течении атеросклероза – показано их тормозящее влияние на атеросклеротический процесс.

Ингибиторы АПФ

ИАПФ уменьшают риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных СД с ИБС. Применяются препараты, как и короткого, так и пролонгированного действия.

Блокаторы АР

БАР применяются при наличии непереносимости (возникновение кашля) на препараты иАПФ.

Гиполипидемические препараты

Сдвиги липидного обмена, сохраняющиеся у больных СД типа 2 после коррекции уровня глюкозы в крови, настолько характерны, что получили название «диабетической дислипидемии». Это липидная триада, представляющая собой специфический вариант атерогенной дислипопротеинемии, который способствует развитию атеросклероза независимо от повышения уровня общего холестерина и общей фракции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Компонентами диабетической дислипидемии являются: гипертриглицеридемия, увеличение процентного содержания «малых плотных» ЛПНП и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Препаратами первой линии для коррекции нарушений липидного обмена при сахарном диабете являются статины. Эффективным средством уменьшения уровней триглицеридов, увеличения уровней ХС ЛПВП при диабете являются фибраты, которые, однако, в

меньшей, чем статины, степени снижают ХС ЛПНП. Благоприятное воздействие фибратов на липиды крови заключается в их способности уменьшать концентрацию малых плотных ЛПНП.

Ацетилсалициловая кислота и другие антиагреганты.

Антиагрегантная терапия аспирином является стандартным дополнением к схеме лечения и вторичной профилактики ИБС. Ацетилсалициловую кислоту следует назначать в суточной дозе 75–150 мг. Помимо риска кровотечений, который повышен особенно у пожилых пациентов, основной клинической сложностью являются побочные эффекты со стороны ЖКТ. Больным с доказанной аллергией к ацетилсалициловой кислоте можно вместо нее назначать клопидогрель (75мг/сутки).

При неэффективности медикаментозной терапии рекомендуется хирургическое лечение ИБС.

Профилактика ИБС

Профилактика ИБС у больных сахарным диабетом заключается в устранении факторов риска развития данного заболевания с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии (сахароснижающие средства, гиполипидемические, антиагрегантные и гипотензивные препараты). Цель вторичной профилактики состоит в том, чтобы остановить прогрессирование заболевания, предупредить клинические осложнения и, тем самым, предотвратить преждевременную смерть больного.

СД и хроническая сердечная недостаточность

Сахарный диабет вызывает развитие сердечной недостаточности независимо от наличия или отсутствия ИБС за счет развития диабетической кардиомиопатии. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, характеризующийся систолической, диастолической или комбинированной дисфункции миокарда.

Факторы риска развития ХСН:

- ИБС
- Гипертоническая болезнь
- Пороки сердца
- Миокардиты
- Другие заболевания сердца

Клиническая классификация(Нью-Йоркская ассоциация сердца (NYHA)

Функциональные классы	Определение	Терминология
I	Больные с заболеванием сердца, но без ограничений физической активности	Бессимптомная дисфункция левого желудочка
II	Больные с заболеванием сердца, вызывающим небольшое ограничение физической активности	Легкая сердечная недостаточность
III	Больные с заболеванием сердца, вызывающим значительное ограничение физической активности	Средней степени тяжести сердечная недостаточность
IV	Больные с заболеванием сердца, у которых выполнение даже минимальной физической нагрузки вызывает дискомфорт	Тяжелая сердечная недостаточность

Клиническая картина

Одышка, ортопноэ, приступы удушья в ночное время, отеки, влажные хрипы в легких, набухшие шейные вены, тахикардия

Диагностика

Для диагностики ХСН проводится:

- эхокардиография, при помощи которой оцениваются размеры полости левого желудочка и его функция (определение сердечного выброса);
- рентгенография для диагностики венозной гипертензии, отека легких, кардиомегалии;
- электрокардиограмма может показать следующие изменения:

– блокада левой ножки пучка Гиса, изменения сегмента ST-T и признаки перегрузки левого предсердия;

– патологический зубец Q, указывающий на перенесенный инфаркт миокарда и изменения сегмента, указывающие на ИБС;

– признаки гипертрофии левого желудочка и инверсия зубца T, указывающие на аортальный стеноз и гипертоническое сердце;

– аритмии; отклонение электрической оси сердца вправо, блокада правой ножки пучка Гиса и признаки гипертрофии правого желудочка, указывающие на возможную дисфункцию правого желудочка.

Лечение ХСН

Ингибиторы АПФ – препараты первого ряда у больных СД с нарушением функции левого желудочка, при отсутствии противопоказаний или плохой переносимости они должны назначаться всем больным с ХСН.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БАР) могут пользоваться при ХСН как альтернатива ингибиторам АПФ.

Бета-блокаторы (карведилол, бисопролол и метапролола сукцинат) – препараты первого ряда при лечении ХСН у больных СД.

Диуретики, особенно петлевые – важный компонент лечения больных СД с задержкой жидкости, вызванной ХСН.

При тяжелой ХСН к терапии иАПФ/БРА, ББ и диуретиками могут добавляться антагонисты альдостерона.

Сердечные гликозиды преимущественно применяются при ХСН в сочетании с мерцательной аритмией.

СД и мозговой инсульт

Нарушение кровоснабжения головного мозга вследствие повреждения сосудов головного мозга (бассейна сонных и вертебральных артерий) приводит к цереброваскулярным заболеваниям (ЦВЗ).

Основными причинами развития мозгового инсульта у больных СД являются ускоренное развитие атеросклероза, снижение фибринолитической активности, повышение агрегации и адгезии тромбоцитов и, как следствие, повышенный риск развития тромбозов сосудов головного мозга. Риск развития расстройств мозгового кровообращения у таких больных при наличии микрососудистых осложнений возрастает, особенно при большой длительности заболевания. Вследствие поражения артерий мелкого калибра у больных СД 2 типа повышен риск развития «немых» инсультов – инфарктов небольшого размера, расположенных в глубинных отделах белого вещества больших полушарий. У больных СД преимущественно поражаются сосуды вертебробазилярного бассейна, поэтому ишеми-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ческие инсульты чаще возникают в этом сосудистом бассейне. Только у 25–28% больных с мозговым инсультом имеет место стеноз внутренней сонной артерии более 50%.

Классификация:

- Инсульт
- ишемический
- геморрагический:
- ◊ кровоизлияние в мозг
- ◊ субарахноидальное кровоизлияние
- Переходящее нарушение мозгового кровообращения
- Деменция

Клиника

Отмечены особенности клинического течения мозговых инсультов (МИ) у больных СД. У больных СД значительно чаще развивается атеротромботический и лакунарный ишемический инсульт. МИ чаще возникает в дневные часы, во время бодрствования больного, на фоне повышенного АД. У некоторых больных он протекает по псевдотуморозному типу. Часто происходит трансформация ишемического очага в геморрагический, что связано с высоким уровнем гипергликемии.

Наиболее распространенными причинами летальности у этих пациентов являются большие размеры очага, декомпенсация диабетических нарушений, развитие инфаркта миокарда, нефропатии, пролежни и др.

Геморрагические инсульты у больных СД встречаются значительно реже, и имеются особенности их клинического течения. Так, паренхиматозные кровоизлияния в большинстве случаев развиваются постепенно. При субарахноидальных кровоизлияниях также начало неострое, менингиальные симптомы выражены нерезко, имеет место умеренное психомоторное возбуждение. Однако в дальнейшем почти у половины больных развиваются коматозные состояния. Смертность у этих больных значительно выше, чем у пациентов без СД. Восстановление нарушенных функций у выживших после МИ больных, страдающих СД, протекает значительно хуже. Выше степень инвалидизации у таких больных. Чаще в постинсультном периоде у них развиваются повторные нарушения мозгового кровообращения и сосудистая деменция.

Диагностика

Наблюдается характерная неврологическая симптоматика (онемение, парезы, параличи, нарушения речи). Выявляются очаговые менингиальные симптомы. Проводятся следующие исследования:

Исследование реологических свойств крови

Эхоэнцефалография

Ультразвуковая допплерография сосудов головного мозга

КТ или МРТ головного мозга

Лечение

Целью лечения ЦВЗ является улучшение мозгового кровотока и метаболизма мозга. Для уменьшения субъективных и объективных неврологических проявлений, а также для улучшения когнитивных функций показано назначение вазоактивных препаратов и препаратов, улучшающих метаболизм мозга.

Вазоактивные препараты и нейропротекторы:

Нейрометаболические и вазоактивные препараты: пирацетам, актовегин, инстенон, винпоцетин, циннаризин, пентоксифиллин

Препараты обладающие нейротрофическим действием: церебролизин

Препараты для лечения когнитивных нарушений: галантамин

Препараты для лечения синдрома головокружения: бетастигмин

Лечение острых нарушений мозгового кровообращения проводится в специализированном неврологическом стационаре.

Профилактика

С целью предотвращения развития цереброваскулярных заболеваний, у больных СД необходимо проведение комплекса лечебных мероприятий, направленных на:

коррекцию гипергликемии;

коррекцию сопутствующих факторов риска – АГ, дислипидемии, ожирения;

нормализацию тромбоцитарного гемостаза;

улучшение мозгового кровотока и метаболизма мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
6. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
7. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
8. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.
9. Ушкалова Е.А. Новый мета-анализ по оценке кардиоваскулярного риска розиглитазона и его потенциальные последствия (Проблемы эндокринологии). 2007. № 6. Стр 51–54.
10. Э.Питерс-Хармел, Р.Матур. Сахарный диабет диагностика и лечение. Перевод с английского. 2008г.
11. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management //Jama. – 2002. – Т. 287. – №. 19. – С. 2570–2581.
12. Cines D. B. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders //Blood. – 1998. – Т. 91. – №. 10. – С. 3527–3561.
13. Erbey J. R. et al. The association between a family history of type 2 diabetes and coronary artery disease in a type 1 diabetes population //Diabetes Care. – 1998. – Т. 21. – №. 4. – С. 610–614.
14. Group P. C. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack //The Lancet. – 2001. – Т. 358. – №. 9287. – С. 1033–1041.
15. Haffner S. M. et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction //New England journal of medicine. – 1998. – Т. 339. – №. 4. – С. 229–234.

16. Milstien S., Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function //Biochemical and biophysical research communications. – 1999. – Т. 263. – №. 3. – С. 681–684.
17. Rydén L. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD //European heart journal. – 2013. – Т. 34. – №. 39. – С. 3035–3087.
18. Sullivan P. W. et al. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the US, 2000–2002 //Diabetes care. – 2005. – Т. 28. – №. 7. – С. 1599–1603.
19. Surani S. R. Diabetes, sleep apnea, obesity and cardiovascular disease: Why not address them together //World J Diabetes. – 2014. – Т. 5. – №. 3. – С. 381–4.
20. Wilmot E. G. et al. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis // Diabetologia. – 2012. – Т. 55. – С. 2895–2905.

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

СДС представляет одно из поздних осложнений сахарного диабета, наряду с нефропатией, ретинопатией, на поздних стадиях поражения лечится хирургическим путем.

Основополагающим документом по диабетической стопе на сегодняшний день принято считать Международный консенсус 1999 г. В мае 2003 г. состоялось повторное собрание рабочей группы, и были приняты поправки к консенсусу.

Согласно этому документу, **диабетическая стопа** – это не только язва, но и/или инфекция и/или деструкция глубоких тканей стопы, связанные с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести. Согласно такому подходу, группа больных с диабетической стопой оказывается достаточно разнообразной – это больные с грибковыми поражениями ногтевых пластин стоп, критической ишемией, острой стадией остеоартропатии, гиперкератозами, мозолями и потертостями, инфицированными ранами, флегмонами и абсцессами стоп, трофическими язвами стоп и голеней.

Изъязвление стоп и ампутация являются основными причинами потери трудоспособности, смертности, а также эмоциональных и материальных затрат людей с диабетом. Раннее выявление и профилактика факторов риска язв и ампутаций может предотвратить осложнения.

Распространенность

Распространенность СДС среди больных СД составляет в среднем 4–10%. Несмотря на тот факт, что распространенность СД в различных странах составляет от 1,5 до 6%, на больных сахарным диабетом с СДС приходится 40–60% всех ампутаций нижних конечностей нетравматического характера.

Факторы риска

I. Выявление факторов риска является основной задачей в эффективной профилактике заболевания стоп больных, страдающих диабетом. Риск изъязвления стоп или ампутаций повышен у лиц с продолжительностью диабета более 10 лет, с неадекватным контролем уровня глюкозы в крови, а также у страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями или такими осложнениями диабета, как ретино- или нефропатия. С повышенным риском ампутации стопы связаны следующие факторы риска:

Наличие периферической нейропатии с потерей чувствительности;

Наличие повышенного артериального давления (эритемы, омозолелости);

Деформация стопы;

Наличие периферического заболевания сосудов (ослабление или полное отсутствие пульсации сосудов стоп);

Наличие язв или ампутаций в анамнезе;

Тяжёлая патология ногтей.

Классификация

Поражения нижних конечностей при СД включает разнообразные изменения: поражение мягких тканей с вовлечением костей, сосудистые проблемы, поражение костно-суставного аппарата.

1. Поражение мягких тканей с вовлечением костей

Различают 3 формы СДС: ишемическую (10%), нейропатическую (70%), смешанную (20%).

Одной из наиболее распространенных классификаций СДС является классификация предложенная Wagner (1979):

0 ст. – интактная кожа, возможны гиперемия, предязвенные изменения кожи, костные деформации.

1 ст. – поверхностный язвенный дефект.

2 ст. – глубокая язва (в дне язвы подкожно-жировая клетчатка, сухожилия, капсула сустава).

3 ст. – глубокая язва, проникающая до костных структур, полости сустава, с признаками инфицирования.

4 ст. – ограниченная гангрена (пальцы, пятка или гангрена до трансметатарзального уровня).

5 ст. – распространенная гангрена.

Американская Диабетическая Ассоциация (АДА) предлагает классификацию СДС, разработанную сотрудниками Техасского университета. Данная классификация учитывает не только глубину поражения мягких тканей, но и наличие инфекции и ишемии, что поможет в более четком определении степени риска и выбора тактики лечения.

		Стадии			
Степень		0	I	II	III
	A	Пред – или постьязвенные изменения кожи после ее эпителизации	Поверхностная язва, не затрагивающая сухожилие, капсулу сустава или кость	Язва, дном которой является сухожилие или капсула сустава	Язва, дном которой является кость или сустав
	B	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции	+ наличие инфекции
	C	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии	+ наличие ишемии
	D	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии	+ наличие инфекции и ишемии

Armstrong DG, Lavery LA. Harkless LB. Diabetes Care 1998; 21: 855–859
Lavery LA. Armstrong DG, Harkless LB Foot Ankle Surg. 1996; 35: 528–531

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Инфекция при СДС представляет собой угрожающее конечности состояние, является причиной проведения экстренных ампутаций в 25–50% случаев. В типичных случаях возбудителями поверхностных инфекций являются грамположительные кокки. Глубокая же инфекция, особенно при наличии некрозов или на фоне ишемии, обычно полимикробна и представляет собой ассоциации из аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Необходимо помнить о том, что возбудители на поверхности язвы и в дне могут быть разными. Инфекционные осложнения разделяют на:

- не угрожающие конечности,
- угрожающие конечности,
- угрожающие жизни.

Сосудистые проблемы

Существует несколько классификации сосудистых поражений конечностей. Классификация ишемических поражений стоп по Фонтейну-Покровсому позволяет выделить 5 стадий поражения, которая больше основывается на субъективном ощущении боли:

Стадия 1 – боль в конечности возникает после длительной ходьбы (около 1 км)

Стадия II а – дистанция без болевой ходьбы (средним шагом со скоростью около 3 км/ч) более 200 м.

Стадия II б – пациент проходит менее 200 м.

Стадия III а – появляется «боль покоя», то есть в горизонтальном положении, что заставляет больного периодически опускать ногу вниз (до 3–4 раз за ночь)

Стадия III б (критическая ишемия) – отек голени и стопы

Стадия IV а – (критическая ишемия) – некрозы в пальцах стопы

Стадия IV б – гангрена стопы и голени (требуется высокая ампутация).

Сосудистые проблемы у пациентов с СД могут проявляться в разной форме и часто из-за отсутствия жалоб и признаков, начальные стадии могут оставаться не диагностированными.

Необходимо отметить, что серьезную проблему у большинства пациентов СД представляет **бессимптомная хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей (ХАННК)**. В данной ситуации диагноз может быть выставлен только на основании результатов инструментального обследования. Диагноз ХАННК у данной категории пациентов правомочен при значениях лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) менее 0.9, однако, по данным литературы указанная граница относительно условна и может варьировать от < 0.80 до <0.97.

Это соотношение систолического давления крови в области лодыжки (СДК л) и систолического давления крови на плече (СДК р):

СДК л/СДК р = ЛПИ

Оценка лодыжечно-плечевого индекса ЛПИ

Оценка	ЛПИ
Норма	0,91–1,30
Не значительная обструкция	0,70–0,90
Умеренный стеноз	0,40–0,69
Выраженный стеноз	< 0,40
Склероз менкеберга	>1,3

Перемежающая хромота (ПХ) это болевой синдром, сопровождающийся судорогами в области мышц голеней или мышц бедренной группы, в ответ на ишемию мышц при ходьбе или при подъеме по лестнице. При этом, пациент вынужден прекратить движение, болевой синдром проходит при отдыхе, после чего пациент может продолжить ходьбу до тех пор, пока вновь не возникнет боль.

Чрезкожное определение парциального напряжения кислорода (TcPO2 <20 мм.рт.ст.) также может быть использовано и является дополнительным критерием, особенно у пациентов с сомнительными результатами измерения сист. АД. Следует помнить, что сопутствующее развитие нейропатии может вести к отсутствию как перемежающейся хромоты, так и ишемических болей в покое.

Макроангиопатия

Морфологически макроангиопатия – это атеросклероз, имеющий у больных СД ряд особенностей:

более дистальное поражение (чаще подколенная артерия и артерии голени),

двусторонняя и множественная локализация стенозов,

развитие процесса в более молодом возрасте,

сопоставляемая по частоте заболеваемость мужчин и женщин и др.

СД является мощным фактором, стимулирующим развитие атеросклероза.

Диабетическая макроангиопатия (как и периферический атеросклероз у пациентов без СД) способна вызвать некроз кожи и подкожных тканей без какого-либо дополнительного механического повреждения – за счет резко нарушенного поступления в ткани O2 и питательных веществ. Однако у части больных можно выявить какой-либо фактор (порез кожи при обработке ногтей, микотическое ее поражение в межпальцевых промежутках и др.), нарушающий целостность кожи. Значительное снижение кровотока нарушает репаративную способность кожи и приводит к расширению зоны некроза.

Микроангиопатия

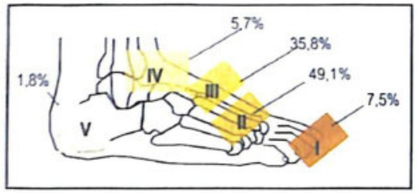
Специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла с вовлечением микрососудов всех тканей различного характера является частью генерализованного поражения микрососудов и часто соответствует поражению сетчатки глаза и почечных клубочков (диабетической ретинопатии и нефропатии). Диабетическая микроангиопатия не способна сама по себе вызвать некроз тканей и трофические язвы стоп.

Диабетическая остеоартропатия (сустав Шарко)

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) – неинфекционная деструкция костей и суставов, ассоциированная с нейропатией. Частота развития ДОАП на фоне нейропатии при СД составляет около 5%. При сахарном диабете первично повреждается стопа и позвоночник. Характерно увеличение частоты развития ДОАП с увеличением длительности СД более 12 лет, при этом не выявлено различий по полу и возрасту. Процесс часто сопровождает декомпенсация СД вне зависимости от типа СД, чаще носит односторонний характер, только в 9–25% случаев наблюдается двустороннее поражение.

Различают острую, подострую и хроническую фазы течения, по глубине поражения различают 5 степеней.

Локализация ДОАП
Классификация Frykberg, Mendeszoon, 2000*.



I - Плюсне-фаланговые суставы
II - Предплюсне-плюсневые суставы
III - Суставы предплюсны
IV - Голеностопный сустав
V - Пяточная кость

* Frykberg R, Mendeszoon E. / Management of the diabetic Charcot foot / Diabetes/Metabolism research and reviews. 2000. v 16 (Suppl 1), p S59-S65

Стадии развития диабетической остеоартропатии

1 ст. Отек стопы, гиперемия гипертермия.

2 ст. Формирование деформации стопы, рентгенологически определяется остеопороз, остеолизис, фрагментация костных структур.

3 ст. Выраженная деформация стопы, наличие спонтанных переломов и вывихов.

4 ст. Образование язвенных дефектов, возможно быстрое развитие гангрены.

Основой лечебных мероприятий является длительная иммобилизация (до 3–6 мес.), проведение мероприятий, направленных на предотвращение развития деформаций.

В хроническую стадию проводится подбор и изготовление индивидуальной ортопедической обуви, возможно выполнение хирургической коррекции костных деформаций стопы.В лечении ДОАП должны использоваться бифосфонаты. В последнее время для лечения ДОАП широко применяется иммобилизирующая повязка TotalCast.

Дифференциальный диагноз язвенных дефектов нижних конечностей.

Язвенные дефекты нижних конечностей могут иметь различную этиологию, что требует проведения дифференциального диагноза. Наиболее часто приходится дифференцировать нейропатические и нейроишемические язвы. Ниже суммированы основные дифференциально- диагностические критерии.

Дифференциальный диагноз нейропатической и нейроишемической форм СДС.

Нейропатическая язва	Нейроишемическая язва
Безболезненная	Болезненная
Нормальный пульс, ЛПИ 0,9 Часто ЛПИ 1,3- медиасклероз артерий голени	Пульс ослаблен или отсутствует, ЛПИ 0,9
Возможно наличие симптомов полинейропатии	Возможно наличие ПХ, ишемический болей покоя

Локализация в точках избыточного плантарного давления	По типу акральных некрозов, часто на пальцах, латеральном крае стопы, пяточной области. Типична локализация в межпальцевых промежутках, областях костных выступов (медиальная поверхность 1 плюснефалангового сустава лодыжки)
Наличие участков гиперкератозов	Наличие участков гиперкератозов не типично
Снижение или отсутствие периферической чувствительности, рефлексов	Снижение периферической чувствительности, рефлексов не типично
Дилатяция вен стоп за счет артериовенозного шунтирования	Коллапс вен стоп
Кожа сухая, стопа теплая	Стопа холодная, бледная или цианотичная, бледнеет при подъеме вверх, отсутствие волос
Специфичные деформации стоп	Деформации стоп не специфичны
Часто высокий рост, злоупотребление алкоголем. В анамнезе могут быть указания на ранее возникавшие язвенные дефекты стоп	Сопутствующие заболевания (ИБС, АГ, дислипедемия). Указания на перенесенные инфаркт миокарда и/ или инсульт. Курение

Регулярное обследование стоп лиц, входящих в группу повышенного риска развития их заболеваний

Все больные диабетом по меньшей мере раз в год должны проходить обследование стоп, а больные с выявленными факторами риска – каждые 1–6 месяцев. Отсутствие симптомов не означает того, что их стопы здоровы, поскольку у таких больных может быть нейропатия, периферическое заболевание сосудов и даже язвы, которые не дают им повода жаловаться. Состояние стоп больного должно обследоваться в положении стоя и сидя, кроме того, обследованию должны подвергаться обувь и носки, которые он носит.

Анамнез и обследование

Анамнез	Наличие язв/ампутаций, получение определённого уровня знаний о стопах при диабете, социальная изолированность, плохой доступ к медицинской помощи, хождение босиком
Нейропатия	Наличие таких симптомов, как покалывание или боль. Потеря чувствительности
Статус сосудов	Хромота, боль в состоянии покоя, пульсы. Изменение окраски (покраснение) при нажатии.
Кожа	Патология ногтей (врастающие ногти), неправильно подстриженные ногти, омозолелости, сухость, трещины, межпальцевая мацерация
Кости/суставы	Деформация (когтеобразные или молоткообразные пальцы) выступание костей. Утеря подвижности (ригидность большого пальца стопы)
Обувь/носки	Оценка состояния снаружи и изнутри

Оценка неврологического статуса стопы с невысоким риском развития заболеваний должна включать определение тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности, определение рефлексов пяточного сухожилия и установление соответствующих стадий нейропатий. К процедурам первона-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

чального скрининга относятся получение анамнестических данных о хромоте и оценка пульса. Должна оцениваться целостность кожного покрова в особенности между пальцев и под метатарзальными головками. Наличие эритемы, повышенной температуры или образование мозолей может указывать на области потенциальных трещин. Необходимо определить степень деформации костей, ограничения подвижности суставов, проблемы с походкой и равновесием.

«Золотым стандартом» оценки функции нервных волокон является ЭНМГ. Наиболее надежный показатель состояния нервного волокна – скорость проведения импульса (как по чувствительным, так и по двигательным нервам).

Диагноз диабетической макроангиопатии.

Диагноз диабетической макроангиопатии подтверждается данными исследования магистральных артерий.

1) Наиболее доступен УЗДГ в М-режиме.
2) Измерение ЛПИ.
3) РВГ.
4) Допплерография сосудов.

Показания к рентгенографии стоп при СДС:

1. Трофическая язва с вероятным поражением костных структур (при поверхностной язве рентгенография проводят не всегда).
2. Подозрение на диабетическую ОАП, патологический или травматический перелом (боль и отек при неповрежденной коже).
3. Подозрение на газовую гангрену.
4. Подозрение на инородное тело в тканях стопы.
5. Диагностика артроза, артрита.

Инфицирование

Инфекцией язвы диабетической стопы называется инвазия и умножение числа микроорганизмов в тканях органов при деструкции ткани или развитии воспаления. Ниже приведены объективные и субъективные признаки воспаления, проявляющиеся независимо от результатов культуры раны.

При классификации инфекции для клинической практики значительными являются степень поражения кожи, степень поражения более глубоких структур и наличие у больного системной воспалительной реакции. В медицинской практике также используется термин «инфекция, угрожающая состоянию конечности». Однако данную категорию определить трудно.

Категория 1	Отсутствие как объективных, так и субъективных признаков инфекции
Категория 2	Инфекцией поражаются только кожа и подкожная ткань (без поражения более глубоких тканей и при отсутствии системных признаков поражения). Присутствуют по меньшей мере 2 из нижеследующих пунктов: Локальное опухание или индурация Эритема > 0,5–2 см вокруг язвы Локальная болезненность или боль при надавливании Локальное повышение температуры Наличие гнойных выделений (густых, непрозрачных или кровянистых) Следует исключить другие причины воспалительной реакции кожи (травму, подагру, острую нейроостеоартропатию Шрако, перелом, тромбоз, венозный стаз)
Категория 3	Эритема >2 см + один из выше перечисленных пунктов (опухание, болезненность, температура, выделения) или Инфицирование более глубоких структур и подкожных тканей, в том числе, абсцессы, септический артрит, фасциит. Отсутствие приведённых ниже признаков системной воспалительной реакции
Категория 4	Любая инфекция стопы с наличием следующих признаков синдрома системной воспалительной реакции. Данная реакция проявляется нижеследующими двумя или более состояниями: Температура > 38 или < 36 градусов Цельсия Частота сердечных сокращений > 90 ударов в минуту Частота дыхания > 20 вдохов в минуту Давление кислорода <32 мм рт.ст. Число лейкоцитов > 12 или < 4 000 Наличие 10% незрелых форм

Скрининг

Опросник для клинического обследования по скринингу диабетической стопы

Существует риск поражения конечности в случае присутствия нижеследующего:	Да/нет
1. Деформация или костный выступ	
2. Нарушение целостности кожного покрова	
3. Нейропатия	
–нечувствительность к монофиламенту	
–нечувствительность при камертонной пробе	
–нечувствительность пробы с ватой	
4. Нарушение давления, каллус	
5. Ограничение подвижности	
6. Пульсация стоп	
–отсутствует на задней тибиальной артерии	
–отсутствует на тыльной артерии	
7. Нарушение регуляции окраски кожи	
8. **Другие**	
–предшествующие язвы	
–ампутации	
9. Неприемлемая обувь	
Предпринимаемые действия:	
Рекомендации	

Справки
Стадия 1 нет симптомов или признаков периферической артериальной окклюзии в пораженной конечности в комбинации с:
Пальпируется подошвенная и задняя тибиальная артерия или Колено-плечевой индекс 0,9 –1, 10 или Фаланго-плечевой индекс > 0,6 или Чрезкожное кислородное давление (tcpO2) > 60 мм рт.ст.
Стадия 2 симптомы или признаки ПАБ но нет пограничной ишемии
Присутствие непостоянной перемежающейся хромоты или Лодыжечно-плечевой индекс < 0,9, но с давлением > 50 мм рт.ст. или Фалангово-плечевой индекс < 0,6, но систолическое фаланговое давление > 30 мм рт.ст. или Подкожное кислородное напряжение TcpO2 30 – 60 мм рт.ст. или Другие нарушения, определяемые при неинвазивном определении, сопоставимые с ПАБ.
Стадия 3 критическая пограничная ишемия определяемая при:
Систолическое лодыжечное давление < 50 мм рт.ст. или Систолическое фаланговое давление < 30 мм рт.ст. или Кислородное напряжение TcpO2 < 30 мм рт.ст.

Стадии потери чувствительности

Стадия 1	Нет потери защитной чувствительности на пораженной конечности
Стадия 2	Потеря защитной чувствительности на пораженной конечности, определяемая как отсутствие восприятия при проведении одного из следующих тестов на пораженной конечности: Отсутствие чувства давления, определяемого с помощью 10мг монофиламента, в 2-х из 3-х случаев на плантарной поверхности стопы, согласно определению Международного Консенсуса по ДС. Отсутствие вибрационной чувствительности (определенной с помощью камертонной пробы при 128 гц) или порога вибрации > 25V (применяя полуколичественный метод) оба теста проводятся на халлусе.

При наличии остеомиелита показано проведение следующих процедур:

- *Рутинная рентгенография* представляет собой относительно нечувствительный и неспецифический метод, но многократная, проводимая в течение нескольких недель рентгенография помогает в основном исключить наличие остеомиелита.
- *Зондирование до кости* при инфицированной язве стопы обладает средней чувствительностью и специфичностью. Прогностическая цена этой процедуры зависит от распространённости остеомиелита в популяции, данные же о вариабельности результатов не опубликованы.
- *Радиоизотопное сканирование* обладает высокой чувствительностью, но от низкой до средней специфичностью в зависимости от типа сканов. Сканы лейкоцитов и иммуноглобулинов более специфичны, чем сканы костей.

- *МРТ* обладает высокой чувствительностью и специфичностью, но возможны ложноположительнеы результаты, а качество зависит от компетентности проводящих эту процедуру специалистов.
- *Биопсия кости с гистологией и культурой* обычно рассматривается в качестве золотого стандарта, однако опубликованных данных по заболеваниям диабетической стопы мало. Результаты искажаются при приёме больными антибиотиков, неадекватных методах проведения или в связи с ошибкой выборочного исследования.

Лечение

Основные принципы терапии СДС

Общее лечение	Местное лечение
• компенсация СД • лечение нейропатии • коррекция макро- и микрогемодинамики • антибактериальная терапия (с учетом чувствительности микрофлоры)	• разгрузка конечности • некрэктомия и радикальное дренирование • применение бактерицидных перевязочных материалов • использование средств, стимулирующих заживление

Больным с нейропатией или признаками повышенного давления на подошву стопы могут помочь хорошо подогнанные по ноге туфли или кроссовки. В целях раннего выявления проблемных областей больных следует научить определять потерю чувствительности методами пальпации и визуального обследования.

Больные с признаками повышенного давления на подошву стопы (наличие эритемы, повышение температуры, образование мозоли) следует носить обувь со специальными подушками, распределяющими это давление. Мозоли скальпелем должен удалять только специалист по проблемам стоп или специально обученный для этого человек. Больным с деформацией костей (молоткообразными пальцами, выдающимися метатарзальными головками, бурситом большого пальца) может понадобиться обувь повышенной глубины или ширины. Больным с сильной деформацией костей (например, со стопой Шарко) может понадобиться обувь, сделанная по заказу.

Больным с признаками хромоты следует пройти дополнительное обследование для оценки состояния сосудов. Можно рассмотреть необходимость лечебной физкультуры и хирургического вмешательства.

У больных с изъязвлением стоп в анамнезе должна быть выявлена лежащая в его основе патология, которая и должна лечиться соответствующим способом. Такие состояния, как сухость кожи и дерматомикоз должны лечиться обязательно для предотвращения развития более серьёзных осложнений.

Факторы, обуславливающие необходимость госпитализации

- Выраженное инфицирование стоп
- Отсутствие метаболической стабильности
- Необходимость внутривенных вливаний (невозможных при амбулаторном лечении)
- Необходимость проведения диагностических тестов (невозможных при амбулаторном лечении)
- Ишемия стопы критической степени
- Необходимость проведения операции

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- Возможность несоблюдения режима лечения
- Необходимость выполнения сложных повязок

Пациенты с тяжелыми инфекциями должны обычно госпитализироваться для возможного хирургического вмешательства, восполнения жидкости и контроля метаболических нарушений. Хирургия является камнем преткновения в лечении острых глубоких инфекций мягких тканей или в отсутствие сопутствующего отдельного синдрома или некроза. Глубокая инфицированная язва стопы в ишемизированной конечности является неотложной ситуацией. Аналогично инфекция сопровождается системным септическим синдромом или таким местным проявлением как булла, экхимоз, острая боль, неожиданная потеря болевой чувствительности и также требует неотложные хирургическую консультацию. Каждого пациента, нуждающегося в операции, необходимо оценить и распределить по уровням от малых порезов или дренажей до расширенной резекции или ампутации. При ишемической стопе антибактериальная терапия и отток крови должны проводиться как можно раньше. При присоединении инфекции необходимо рассмотреть реваскуляризацию сосудов. Госпитализация должна рассматриваться также в случае неспособности или неадекватности пациента к проведению ухода за раной, возможности или неспособности удаления пораженных участков, нежелания антибиотикотерапии, необходимости парентеральной антибиотикотерапии, необходимости наблюдения терапевтического ответа на лечение. Многие другие пациенты могут лечиться амбулаторно с наблюдением в течение нескольких дней. Уход за раной, контроль гликемии и сосудистое замещение должно быть оптимизированным, так как только антибиотики не могут патогенетически устранить данное состояние.

Лечение диабетической нейропатии включает:

1) Достижение компенсации углеводного обмена.

2) Правильный уход за ногами, позволяющий избежать осложнений ДПН – повреждений и трофических язв стоп.

3) Применение лекарственных препаратов.

4) Нелекарственные методы лечения.

Следует помнить о том, что гнойно-воспалительный процесс способен приводить к декомпенсации углеводного обмена у ранее компенсированных больных. В амбулаторных условиях очень важен частый контроль уровня сахара в крови (в любое время дня при помощи глюкометра) у пациентов, посещающих кабинет «Диабетической стопы». Это позволяет активно выявлять состояние декомпенсации и вовремя корригировать терапию.

Нередко встает вопрос о том, обязателен ли перевод на инсулинотерапию при лечении СД. Если терапия (диета, пероральные сахароснижающие препараты) обеспечивает поддержание гликемии на желаемом уровне (в соответствии с современными критериями компенсации СД) и поражение тканей ограниченное, перевод на инсулинотерапию не ускорит заживление. В других случаях необходима смена терапии.

Однако инсулинотерапия (по крайней мере, временная) необходима практически всегда в периоперационном периоде (дренирование гнойного очага, реконструктивные операции на артериях, ампутация и др.) и при лечении критических состояний (глубокие гнойные процессы, критическая ишемия и т.п.).

Местное лечение раны инсулином не приносит пользы: инсулин – это белок, разрушаемый бактериями в ране. Поэтому для заживления раны необходима не высокая концентрация инсулина в ране, а достаточное его содержание в крови пациента.

Медикаментозная терапия СДС:

1) Применение препаратов, улучшающих метаболизм нервной ткани (получила распространение в Германии, России др.)

2) Использование препаратов лишь для симптоматического устранения боли и парестезий (принято, в основном, в англоязычных странах).

Препараты, влияющие на метаболизм нервной ткани («метаболические» средства.)

Альфа – липоевая (тиоктовая) кислота.

Витамины.

Постоянная симптоматическая терапия.

Немедикаментозные методы лечения СДС:

- гимнастика для ног,
- физиотерапия,
- массаж и др.

Большое внимание отводится разгрузке пораженной конечности.

Лечение заболеваеий периферических артерий (ЗПА)

Оптимальным лечением больных с наличием симптомов инвалидизирующей хромоты, болезненными ощущениями в состоянии покоя или потерей тканей является метод либо открытой, либо эндоваскулярной хирургической реваскуляризации. В виду типичности поражения сосудов ниже колена у больных диабетом лучшей является открытая операция на подкожной вене нижней конечности. Хотя ангиопластика и применение стентов связаны с высокой частотой рестеноза и более низкой стабильностью, их можно использовать для лечения больных, относящихся к группе повышенного риска или пожилых больных. Для открытых операций характерна невысокая степень риска заболеваемости и смертности. Процедура принятия решения сложна и носит индивидуальный характер, требуя консультации бригады специалистов.

Большинству больных ЗПА инвазивное лечение не требуется. Основными целями лечения больных с перемежающейся хромотой являются снижение факторов риска развития атеротромбоза и ослабление симптомов посредством проводимой под наблюдением специалиста лечебной физкультуры и/или фармакотерапии. Специально разработанные упражнения, выполняемые под наблюдением специалиста, способствуют увеличению продолжительности периодов без боли (134–179%), а также времени и расстояния пеших прогулок (96–122%). Больным рекомендуются проводить регулярные тренировки на тренажере «движущаяся дорожка» до момента развития хромоты с последующим отдыхом, при этом продолжительность и расстояние таких «прогулок» должны постепенно увеличиваться. Больным следует рекомендовать отказаться от курения, снизить вес тела, лучше контролировать диабет, гипертензию и уровень дислипидемии. Однако сами по себе одни изменения стиля жизни редко способствуют корректировке факторов риска, обычно необходимо прибегать к лекарственной терапии.

Если, несмотря на проведение лекарственной терапии, симптомы перемежающейся хромоты значительным образом влияют на качество жизни больного или ишемия причиняет больному боль в состоянии покоя, служит источником развития язв или гангрены, открытым остаётся вопрос хирургической реваскуляризации. Альтернативами являются создание обходного сосудистого шунта и ангиопластика с применением стентов или без них. После проведения этой операции необходимо проводить соответствующую медикаментозную терапию.

Патология периферических сосудов является одним из определяющих факторов, возникающих на заживление язвенных дефектов стоп. Особого внимания заслуживает состояние критической ишемии конечности (КИК), представляющее собой реальную угрозу ампутации. У пациентов, страдающих СД, КИК встречается, как минимум в пять раз чаще, чем у лиц без СД.

Реконструктивная хирургия и ампутация являются эффективными методами лечения критической ишемии конечности. В большинстве случаев методом первичного выбора является реконструктивная сосудистая хирургия. Ампутация не имеет никаких преимуществ перед реконструкцией.

Таким образом, пациенты с язвами с ХАННК при отсутствии острых осложнений (1 ст. и 2 ст., не осложненная по Wagner или 1С ст. и 1 Д ст. по UT при отсутствии выраженного воспаления) могут вестись консервативно в специализированном центре и потенциально являются кандидатами на эпителизацию. Отсутствие положительной динамики в состоянии язвы на фоне терапии является четким показанием для проведения реваскуляризации. Вероятность потери конечности в данном случае не превышает 20%.

Консервативная терапия хронической артериальной недостаточности нижних конечностей включает:

1) модификацию факторов риска и
2) «сосудистую» терапию.

А. Модификация факторов риска включает:

1. Отказ от курения.
2. Компенсация СД.
3. Коррекция гиперлипидемии.
4. Лечение артериальной гипертензии.
5. Коррекция гипергомоцистеинемии.

Исторически сложилось, что ранее наиболее востребованной оставалась группа вазодиллятаторов, однако, в настоящее время произошел полный пересмотр стратегии консервативной терапии ХАННК. Фиксированный диаметр пораженного сосуда за счет атеросклеротического процесса и максимальная дилатация коллатералей на фоне хронической ишемии конечностей определяет неэффективность сосудорасширяющих средств в лечении ХАННК, которая подтверждена результатами целого ряда клинических исследований.

В настоящее время сниженная способность эритроцитов к деформации и патологически высокая вязкость крови рассматриваются как основные точки воздействия при консервативной терапии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей. (ХАННК).

Б. Пентоксифиллин
Аспирин.

Тиклопидин (Тиклид).
Клопидогрель (Плавикс, зилд, клевикс)
Простаноиды.
Низкомолекулярные гепарины.
Сулодексид (Весел Дуэ Ф.)

Во время применения этих препаратов необходима консультация окулиста 1 раз в неделю.

Местное лечение

Местное лечение включает:

1. Хирургическую обработку язвенного дефекта – механическую или химическую, с помощью протеолитических ферментов.
2. Удаление некротической ткани и фиброзного налета.
3. Обработку краев раны и удаление гиперкератозов.
4. Вскрытие и дренирование гнойных затеков – «карманов», использование специальных перевязочных материалов. Регулярная местная обработка нейропатических язв включает удаление краевого гиперкератоза, мешающего развитию краевой эпителизации и смыканию краев раны.

Несколько лет назад была сформулирована теория обработки основания раны «WoundBedPreparation». Стратегия обработки основания раны с целью перевода хронической раны в острую и удаления как некротического компонента, состоящего из некротической ткани, так и фенотипически измененных клеток края и основания раны и продуцируемого ими экссудата. Именно обработка дна раны способствует переводу хронической раны в состояние острой и лежит в основе активации эндогенных процессов регенерации тканей. Необходимость подобной агрессивной обработки диктуется целым рядом причин:

наличие некротической ткани, фибринной пленки является потенциальным субстратом развития инфекционных осложнений;

клеточные линии, находящиеся в крае хронической раны, претерпевают фенотипическую трансформацию, ведущую к нарушению процессов регенерации. Применение любых перевязочных материалов и самых простых и ультрасовременных не даст положительных результатов без предварительной подготовки раны.

Положительные и отрицательные стороны местной энзимотерапии.

Положительное	Отрицательная
Положительное влияние на развитие грануляционной ткани и эпителизацию	Медленное очищение
Уменьшают бактериальную обсемененность	Малая доступность селективных ферментов
Уменьшает экссудацию	Высокая стоимость
	Разрушение факторов роста
	Развитие контактных дерматитов и боль

Применение перевязочного материала в разные периоды раневого процесса.

Широко известно, что в результате морфологических исследований выделены три стадии раневого процесса

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

1) **Стадия экссудации**. В рану проникают лейкоциты (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), происходят нейтрализация и фагоцитоз бактерий, очищение раны от некротических масс (аутолиз).

2) **Стадия грануляции.** Вслед за лейкоцитами в рану мигрируют фибробласты, которые активно синтезируют коллаген. Рана заполняется «временной тканью» – грануляциями, содержащими множество сосудистых петель (что придает этой ткани бугристый вид и красный цвет). В дальнейшем фибробласты превращаются в фиброциты и миофиброциты, (они обладают сократимостью и обеспечивают стягивание краев раны).

3) **Стадия эпителизации**. Клетки эпителия покрывают рану, надвигаясь на нее с краев и постепенно закрывая всю ее поверхность. Уже после эпителизации раны грануляционная ткань продолжает перестраиваться и частично превращается в рубцовую соединительную ткань (окончательно формируется рубец).

Однако известно, что такая стадийность более характерна для острого неосложненного течения раневого процесса. Хроническая рана далеко не всегда в точности проходит эти фазы: раневой процесс может «застывать» на 1-й или 2-й стадии, нередко возвращается к предыдущей фазе – происходит повторное повреждение тканей, возникает воспаление или инфекционный процесс.

Поэтому в клинических условиях часто применяется «визуальная» классификация стадии раневого процесса, основанная на изменении внешнего вида раны. В силу своего удобства эта классификация (здесь и далее именуемая BYRP) более популярна в клинической практике в Европе, США и линия раны;

B (Black, черный),

Y(Yellow, желтый),

R (Red, красный) и

P (Pink, розовый).

стадии B и Y в целом соответствуют стадии экссудации, стадия R – грануляции, стадия P – эпителизации.

На каждой из этих стадий рана может иметь различную влажность. Это представлено в виде системы координат, где по горизонтальной оси указана стадия раневого процесса (B, Y, R, или P), а по вертикальной – количество экссудата (скудный, умеренный, обильный).

В идеале адекватное лечение должно «выводить» рану на естественную траекторию: быстрее проходят все стадии, и в конечном итоге, быстрее заживает сама рана. Именно влажная среда обеспечивает более быстрое заживление, чем слишком сухие или слишком влажные условия.

Сухой струп (стадия B) при нейропатических язвах образуется редко (только при неадекватном лечении.)

Разгрузка конечности.

«Золотым стандартом» разгрузки конечности, широко применяемым за рубежом, является несъемная разгрузочная повязка из полимерных фиксирующих материалов (TotalContactCast), позволяющая ходить, а при необходимости – ежедневно обрабатывать раны через соответствующие отверстия. Разгрузка достигается за счет переноса значительной части массы тела пациента со стопы на голень. Однако этот метод требует длительной тренировки специалиста, который изготавливает повязки. И даже в этих условиях осложнения (повреждение кожи под повязкой) встречаются у 10% пациентов. Существует съемный вариант этой повязки, безопасность которого выше. Основной недостаток съемного варианта, как и любого съемного разгрузочного приспособления, – несоблюдение частью пациентов рекомендации постоянно его носить.

Методы, которые следует избегать:

Применение костылей (разгрузка часто оказывается неполной, а также повышается нагрузка на другую стопу).

Простое органичение ходьбы (домашний режим). При ранах на опорной поверхности (или между пальцами) этот метод не обеспечивает полноценную разгрузку, и рана либо не заживает, либо заживает слишком долго.

Показания к антибиотикотерапии:

Инфицированная рана.

Высокий риск инфицирования раны (ишемический некроз, длительно существующая язва, большие размеры раны.)

Хроническая рана практически не бывает стерильной. В течение нескольких часов после образования рана заселяется (колонизируется) микроорганизмами, но местные силы иммунной защиты способны сдерживать их размножение и инвазию в глубжележащие ткани. Этим колонизированная рана принципиально отличается от инфицированной. Раневая инфекция – патологический, процесс, вызванный инвазией микроорганизмов, развивается при определенных условиях: ослабление защитных сил, высокая инвазивность бактерий.

Существуют системные и местные признаки раневой инфекции. При наличии первых – лихорадка, интоксикация, лейкоцитоз – необходимость антибиотикотерапии очевидна.

Ее нужно проводить незамедлительно и в адекватных дозах. Однако ввиду частой гипореактивности иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов) эти признаки часто отсутствуют даже при тяжелой раневой инфекции. Поэтому при назначении антибиотикотерапии чаще приходится ориентироваться на местные проявления раневой инфекции.

Выбор препарата

Выбор оптимального препарата (или комбинации лекарственных средств) достаточно сложен и должен основываться на данных о возбудителях раневой инфекции, их предполагаемой чувствительности к антибиотикам, а также о особенностях фармакокинетики препаратов и локализации инфекционного процесса (в частности, не все антибиотики проникают в костную ткань) Оптимальным является выбор антибиотиков по результатам бактериологического исследования раневого отделяемого.

Ампутация

Термином «ампутация» называется хирургическое удаление части нижней конечности путём поперечного рассечения ноги, стопы или пальца, при котором обязательным элементом является удаление кости. Однако между малой ампутацией и хирургической обработкой раны разницы может и не ощущаться, в особенности в тех случаях, когда палец стопы некротизирован или когда кость инфицирована и когда их можно отделить по частям от анестезированной нейропатией стопы. Кроме того, некротизированные пальцы стоп могут мутилироваться, то есть, отторгаться. Такая потеря пальца стопы во время хирургической обработки раны или при мутиляции в оценку распространённости не входит.

В отношение больных диабетом с поражениями стоп, требующими ампутации, целями хирурга является обеспечение быстрого и полного заживления ран при выполнении одной хирургической операции и как можно более лёгкой реабилитации. Успех операции связан с несколькими факторами. Среди них и адекватная оценка возможности использования протеза, и борьба с инфекцией до и после операции, и возможность проведения достаточной реабилитации.

В последние годы частота случаев ампутации выше колена значительно снизилась, вместо неё проводят ампутацию в верхней трети голени или на уровне стопы. Среди множества факторов, связанных с менее деструктивным хирургическим вмешательством, следует отметить дистальную васкуляризацию и повышение предполагаемой продолжительности жизни, которые в свою очередь позволяют подумать о таких ранее считавшихся менее важными проблемах, как проблемы сохранения функции стопы. За несколько лет лечение перешло из разряда «всегда» деструктивного в как можно более «консервативное», при этом внимание хирурга часто концентрируется на лечении периферического поражения без учёта реального состояния больного и связанных с операцией социальных затрат. Сегодня требуются более сбалансированные хирургические решения проблемы, хотя выбор между «разрушить» и «сохранить» непрост в связи со множеством анатомо-патологических проявлений (сопутствующей ишемии, нейропатических и септических поражений). Кроме того, существует единогласное мнение любой ценой избегать ампутаций, поскольку они не только повышают риск в связи с хирургическим вмешательством и применением анестезии, но и психологически травмируют больного.

И наконец, особо должна быть выделена роль профилактики. Следует ясно показывать, что лечение больного многопрофильной командой действительно снижает риск ампутации при диабете.

Когда ампутировать?

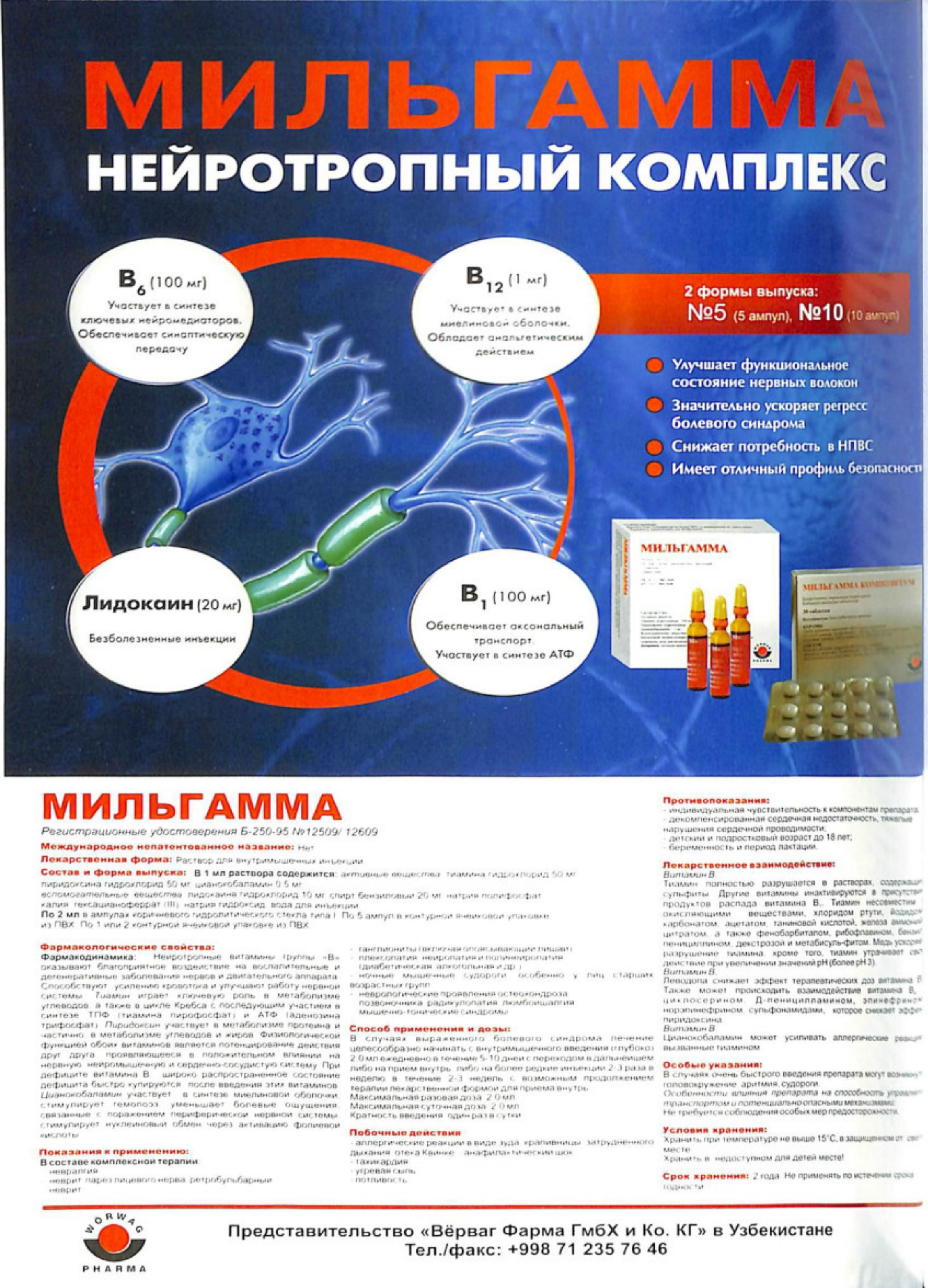
Как правило, ампутация необходима при необратимом ишемическом поражении стопы. Даже инфицирование и скелетная картина могут указывать, где именно они нанесли конечности необратимый ущерб, например, когда диабетическая нейропатия полностью разрушает кость стопы или инфекция угрожает жизни больного. По классификации Вагнера кандидатами на ампутацию являются больные, состояние стоп которых описывается степенями 3, 4 и 5. Хотя классификация Вагнера является классификацией, на которую ссылаются в литературе наиболее часто, на взгляд авторов она даёт лишь описательную характеристику поражения без реальной прогностической или терапевтической оценки.

Определение уровня ампутации

В идеале при определении уровня ампутации должны применяться очень точные параметры цели. Однако высокая точность невозможна в связи с тем, что патологические проявления чрезвычайно разнообразны и локальные поражения являются только одним из аспектов диабета. Разумеется, уровень ишемии является важным параметром, но его следует оценивать в контексте с другими локальными и общими показателями. Очень часто больные СД имеют общее плохое состояние здоровья, бывая биологически старше своего возраста, с поражением не одного органа, поэтому рекомендуется снизить риск до минимума, оперируя их только однажды. Зачастую наличие проксимальных изменений (например, необратимая флексия колена) делает «рискованное» консервативное



Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



лечение бесполезным, поскольку такой больной сможет ходить с трудом. Важно оценить «функциональное» состояние стопы после консервативного лечения, поскольку это тоже может определить уровень ампутации.

Очевидно, что и выбор консервативного лечения, и определение уровня ампутации требуют гораздо большего внимания, чем при рассмотрении исключительно состояния язвы, хотя и этот вопрос остаётся очень важным.

Самым важным является правильная оценка степени локальных ишемических поражений (сухая или влажная гангрена), наличия инфекции и степени вовлечения костей в это поражение. Наличие ишемических болей является плохим прогнозом при «консервативных» операциях. У таких больных реваскуляризация может не только повысить процент успешных исходов дистальной ампутации, но и гарантировать больному качество жизни, оправдывающее консервативный подход. Эту возможность следует рассматривать всегда при наличии изъязвления и периферического заболевания сосудов.

По возможности принятие общих и локальных решений должно сочетаться с оценкой результатов инструментальных тестов.

Радиологическая диагностика

Наряду с традиционными радиографическими методами исследования для определения наличия и степени остеомиелита рекомендуются метод ядерного магнитного резонанса и/или сканограммы (с применением аутологичных меченных лейкоцитов), поскольку типичные для нейропатии изменения в кости или результаты предыдущих операций могут затруднять установление диагноза.

Общие принципы ампутации при ишемической стопе

Инфекция

До ампутации инфекция должна контролироваться соответствующей антибактериальной терапией с хирургическим дренажем накапливающихся секретов (в экстренных случаях). Дренирование абсцессов на подошве должно производится через широкие разрезы и в случае обширного инфицирования посредством дорсальной и боковой контрапертур. Если инфекция распространяется проксимально вдоль влагалищ сухожилия, разрез следует расширять проксимально по ноге. Ампутацию следует отложить до улучшения локального статуса. Сепсис усугубляет ишемическое поражение как непосредственно (септический некроз), так и опосредованно (отёчное сдавление), и операция в этих условиях является рискованной. Только в случае неконтролируемого сепсиса и при его быстром проксимальном распространении, а также при общем септическом состоянии больного, угрожающем его жизни, следует проводить экстренную ампутацию. В таких случаях ампутация будет, конечно, высокой.

Хронометраж

Как уже было сказано, хронометраж ампутации связан с наличием инфекции (сухой или влажной гангрены).

При сухой гангрене ампутация экстренного характера не носит, можно отделить некротическую зону и начать ампутацию, выбрав оптимальный уровень для закрытия раны без напряжения и удостоверяясь, что кожа имеет достаточно подкожного слоя, чтобы выдержать давление и контакт с протезом. На этой стадии полезной может быть пластическая хирургия с применением трансплантатов Парина, Тирша для закрытия областей, не испытывающих на себе воздействия давления. При проведении более сложных операций, например, при использовании

ротационного лоскута, следует помнить, что вероятность неблагоприятного исхода высока в том случае, когда эти лоскуты поражены ишемией.

При влажной гангрене операцию лучше отложить до улучшения общего септического состояния.

Уровни ампутаций

Ампутация пальцев стопы

Это наиболее простой и частый вид ампутации. У больных с сухой гангреной на одном и более пальцах стопы и при отсутствии других проксимальных поражений операция проходит без затруднений и прогноз, как правило, благоприятен. По возможности следует попытаться сохранить основание фаланги большого пальца, чтобы обеспечить соответствующую поддержку соседним пальцам и ограничить их деформацию. Однако когда ишемические поражения требуют экзартикуляции пальца, хрящ, окружающий плюсневый эпифиз, удалять не следует, поскольку он является барьером для развития сепсиса. В любом случае закрытие кожного слоя следует проводить без воздействия давления. Отсутствие давления со стороны швов является настолько важным прогностическим фактором в отношении заживления раны, что в случае возникновения затруднений лучше пожертвовать большим участком кости, ампутируя палец до диафиза плюсны, чтобы добиться заживления раны первичным натяжением. При влажной гангрене пальцев наблюдается более обширное поражение проксимальных мягких тканей, поэтому авторы советуют проводить экзартикуляцию, а не ампутацию. Процедура имеет менее травмирующий характер и с заживлением кожного слоя проблем обычно не бывает. Иногда при наличии признаков ухудшения ишемии, таких как, цианоз и выраженная гипотермия нужно пожертвовать соседним пальцем, чтобы избежать дальнейших операций.

При неконтролируемом инфицировании переднего отдела стопы экзартикуляция может быть частью локальных мероприятий, направленных против распространения инфекции до ампутации. В этом случае фундаментальной роли закрытие раны не играет.

Ампутация одного и более пальцев до плюсны

Иссечение одной или более плюсневых головок необходимо в том случае, когда вдобавок к ишемическому поражению пальца налицо признаки остеомиелита в плюсневых межфаланговых суставах или рецидивирующее изъязвление подошвы стопы до дистального эпифиза плюсны. Иссечение плюсны должно быть настолько проксимальным, насколько это возможно, чтобы закрыть рану без воздействия давления. Результаты заживления и функция характеризуются как очень хорошие, в особенности при ампутации наружных лучей.

Трансплюсневая ампутация

Эту операцию следует проводить в том случае, когда гангреной охвачено несколько пальцев, а остеоартритом поражены один или более плюснево-межфаланговых суставов, либо при дистальном остеомиелите плюсневых головок, либо, наконец, при неудачной ампутации на уровне пальцев стопы. Трансплюсневая ампутация делается на уровне середины или проксимально к третьей плюсневой головке, при этом для закрытия раны используется кожа подошвы. Криволинейный и по всей ширине разрез выполняется на верхней поверхности стопы у основания пальцев и одновременно с этим аналогичный разрез делается на поверхности подошвы и соединяется с первым. Сухожилия экстензора и флексора рассекаются и оставляются для отведения назад. Иссечение плюсневых головок после соответствующей очистки кости делается по кривой линии с учётом структуры плюсны. Уровень иссечения определяется состоянием и целостностью окружающих тканей. Следует помнить, что во избежание воздействия давления на рану лучше пожертвовать большим участком кости, с тем, чтобы сделать правильную кромку закрытия (по возможности, подошвенную). Такой приём считается хирургически оправданным. Функция конечности хорошая, во вспомогательных средствах для ходьбы необходимости нет и прогноз бывает обычно благоприятным. Некоторые авторы считают, что вполне определённым признаком заживления является наличие пульса на задней большеберцовой артерии. Другие определяют процент заживления на уровне 65%. Необходимо также удостовериться, что культя имеет хорошую мышечную сбалансированность при сохранении прикрепления передней большеберцовой мышцы, что позволяет избежать косолапости.

Общими принципами выполнения ампутаций в пределах стопы являются:

1) достаточное кровоснабжение тканей в зоне операции;

2) отсутствие выраженного воспалительного отека мягких тканей стопы;

3) лоскутный способ ампутации (лоскуты, закрывающие рану, подшиваются к ее дну рассасывающимися нитями без натяжения. Для создания достаточного резерва ткани возможно: а) использование жизнеспособных тканей удаляемых пальцев или части стопы, б) дополнительные резекции костей стопы);

4) дренирование раны тонкими перфорированными силиконовыми трубками с последующей активной аспирацией;

5) ушивание раны редкими П-образными швами.

Хотя при этой операции жертвуется большим, это реалистический подход к дистальным поражениям стопы, использующийся в хирургии всё чаще.

Ампутация/экзартикуляция на уровнях Лисфранка и Шопара

Ампутация на этих уровнях показана при обширном некрозе на уровне переднего отдела стопы и проксимальном распространении гангрены. При этом образуется адекватная подошвенная кромка для закрытия раны. К сожалению, в связи с несбалансированностью движений пяточного сухожилия и задней большеберцовой мышцы зачастую в культе развивается косолапость. Эта деформация почти всегда неизбежна при экзартикуляции на уровне Шопара. В связи с этим некоторые авторы во избежании такой деформации рекомендуют осуществлять чрескожное удлинение пяточного сухожилия или артродез сустава щиколотки.

В отличие от трансплюсневой ампутации авторы не одобряют такой уровень хирургического вмешательства в связи с плохой остаточной функцией диабетической стопы и проблемами пригонки протеза. Они предпочитают более проксимальную к щиколотке ампутацию, поскольку она имеет лучший прогноз для заживления и реабилитации.

Ампутация/экзартикуляция по Сайму

Большеберцово-предплюсневая экзартикуляция является наиболее общей операцией в странах с англо-саксонской ортопедической традицией. Её преимущества: больной легче адаптируется к протезу и, что важнее, может проходить небольшие расстояния, опираясь непосредственно на культю, не прикрепляя протеза и не пользуясь костылями.

Такая операция показана при неподдающейся лечению обширной гангрене переднего отдела стопы и при неудачной трансплюсневой ампутации с сохра-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

нением целостности субпяточной подошвенной ткани. Противопоказанием может служить отсутствие пульса на задней большеберцовой артерии. Операцию по Сайму можно проводить за один раз, но многие авторы, для снижения риска неудачи рекомендуют проводить её в два приёма при обширной инфекции, а более проксимальную операцию в более поздние сроки. Во время первой операции производиться разрез по всей ширине на расстоянии 1,5 см от лодыжки. При экзартикуляции стопы особое внимание следует уделять сохранению целостности задней большеберцовой артерии, а отделение пяточного сухожилия следует осуществлять, не надрезая кожу сверху и сохраняя надкостницу регенерирующей кости с прикреплениями волокнистых перегородок и подъёма стопы.

Во время этой первой операции следует заняться инфекцией для предотвращения её проксимального распространения, поскольку суставной хрящ большеберцовой кости служит барьером для этого. В среднем через 6 недель во время второй операции производится иссечение лодыжки, удаление хряща, а также моделирование и закрытие культи. Во избежание сползания или смещения грузонесущего пяточного валика, что является частым осложнением, рекомендуется дистально прикреплять пяточное сухожилие к большеберцовой кости. Часто неустойчивая культя является областью изъязвления, что может приводить к большой ампутации. Больные с выполненной экзартикуляцией по Сайму не испытывают тех трудностей по жизни, которые выпадают на долю тех, кто переносит более проксимальные ампутации. Оперируемая конечность остаётся почти такой же длины, как и здоровая, при этом многие авторы считают, что при условии, что степень васкуляризации позволяет, эту операцию можно делать и на более высоких уровнях.

Большая ампутация нижней конечности

Согласованного термина «большая ампутация» на сегодняшний день не существует, но под этим обычно подразумевается потеря нормально функционирующей нижней конечности в результате хирургического вмешательства на уровне выше (обычно трансфеморально, то есть на уровне бедра, реже тазобедренного сустава) или ниже колена (транстибиально, то есть на уровне большеберцовой кости). Однако существует несколько терминов, обозначающих операции, проводимые ниже лодыжек, но проксимально по отношению к предплюсне-плюсневым суставам, к таковым относится ампутация по Сайма и экзартикуляция лодыжек, или любая другая операция, за исключением операции на пальцах стопы. Термином «ампутация нижней конечности» обозначаются все ампутации нижних конечностей. В последнем исследовании с участием большого количества стран мира исследовании ВОЗ сосудистых заболеваний при диабете под термин «ампутация нижней конечности» попала и неоперабельная гангрена.

Дистальная ампутация нижней конечности

Его применяли в экстренных случаях для остановки сильного инфицирования, предшествующего проксимальной ампутации ноги или бедра. В настоящее время к нему прибегают в аналогичных ситуациях, выполняя ампутацию в самой узкой части ноги, непосредственно выше лодыжек.

Проксимальная ампутация нижней конечности

Как уже упоминалось, этот уровень ампутации при сохранении функции стопы удовлетворительной даёт высокий процент заживления, быструю реабилитацию и беспроблемную подгонку протеза. 70–90% больных с выполненной проксимальной ампутацией ноги могут пользоваться протезом, тогда как больные с ампутацией ноги выше колена могут себе это позволить только в 30% случаев.

Ампутация/экзартикуляция колена

При оперировании диабетических больных этот вид ампутации применяется нечасто и показан, в основном, в случаях, когда в результате ампутации получается постоянно подвижное колено, приковывающее больного к постели. Поскольку это экзартикуляция, её легче выполнить и добиться лучшего мышечного равновесия. Единственной проблемой является пригонка протеза на этом уровне.

Ампутация бедра

Эта операция выполняется при обширном сепсисе и ишемии у больных, которые не смогут пользоваться протезом, и в случае неудачной дистальной ампутации. Если больные в состоянии пользоваться протезом, лучшим является уровень выше мыщелков, поскольку в этом случае можно добиться лучшего мышечного равновесия.

Процент больных, культи которых требуют дальнейшего хирургического вмешательства, обычно низок (1–3%) и в основном в связи с ошибками, допущенными во время операции. Края кожи не должны быть натянуты, а мышцы слишком отделены от костей. Смертность в связи с этой операцией высока, обычно связана с развитием общих осложнений и часто с плохим состоянием здоровья больных.

Ампутация голени

Техника выполнения ампутации голени, в том числе у больных с СД, имеет особенности, связанные с характером кровоснабжения данного сегмента конечности. При этом следует учитывать, что кожа заднего лоскута голени почти не кровоснабжается из сосудов камбаловидной мышцы, так как последняя питается только из окклюзированной задней берцовой артерии и вследствие этого наиболее подвержена некрозу.

В тоже время, икроножная мышца хорошо снабжается из коллатералей в области коленного сустава. Поэтому в целях профилактики некротических и гнойных осложнений, даже при правильно выбранном уровне, ампутации на голени рекомендуется выполнять с формированием культи задним икроножным кожно-фасциальным лоскутом, а камбаловидную мышцу полностью удалять, отсекая ее от мест прикрепления.

Основными этапами операции ампутации в верхней трети голени по методике, предложенной Институтом хирургии им. А. В. Вишневского являются:

1. Формирование заднего кожно-мышечного лоскута, включающего икроножную мышцу.
2. Экстирпация камбаловидной мышцы.
3. Ампутация голени.
4. Формирование культи голени с помощью икроножного кожно-мышечного лоскута.

В некоторых случаях ампутация голени выполняется в два этапа. С целью профилактики осложнений рана голени после ампутации ведется открытым способом, а формирование культи происходит на втором этапе лечения после купирования ишемии и инфекции, появления грануляций. Такая тактика в некоторых случаях целесообразна при выраженном воспалительном отеке мягких тканей, локализации ишемического некроза на голени, обнаружении при выполнении первой операции тканей с участками сомнительной жизнеспособности.

Кроме того, иногда двухэтапный метод ампутации голени используется в тех случаях, когда в связи с тяжелым состоянием больного необходимо срочно ликвидировать основной очаг некроза путем экзартикуляции стопы в голеностопном суставе или гильотинной ампутации. Такая тактика достаточно обоснована при относительно молодом возрасте больного и хороших перспективах ампутации именно на этом уровне конечности.

Экзартикуляция нижней конечности на уровне тазобедренного сустава. Как правило, эта операция предлагается больным в случае невозможности реваскуляризации или тем, у кого после ампутации нижней части бедра заживления не произошло. Реабилитация и использование протеза имеют важное значение и требуют участия квалифицированного персонала.

На распространённость больших ампутаций оказывает влияние множество факторов, в том числе распространённость диабета, степень тяжести поражения при обращении за медицинской помощью, имеющиеся методы лечения и согласованность между больным и специалистом по вопросу о целесообразности (или нецелесообразности) удаления конечности.

У пациентов с СДС активная хирургическая тактика применяется так же в отношении *нейропатических язв*. Если язва стопы в течение длительного времени не поддается консервативной терапии или прогрессивно увеличивается, показано ее иссечение с последующим пластическим закрытием раневого дефекта. Пластику предпочтительно выполнять с помощью полнослойного кожно-жирового лоскута, особенно в зонах главных опорных точек стопы проекции головок I и V плюсневых костей, пяточной кости.

Пластика раны – завершающий этап хирургического лечения нейропатической инфицированной формы СДС.

Условием выполнения пластических вмешательств является нормализация состояния больного, достаточное кровоснабжение мягких тканей конечности, купирование гнойного воспаления. Важно убедиться в отсутствии признаков продолжающегося гнойно-некротического процесса, особенно при вялотекущем характере инфекции. Для этого проводится рентгенологическое исследование стопы, оценка бактериальной обсемененности раны, гистологическое исследование. Рана должна быть заполнена яркими сочными грануляциями и минимально экссудировать.

Пластическая операция по возможности должна сопровождаться полным закрытием раневого дефекта. Кроме того, в профилактике последующих деформаций очень важным является правильно сформированная стона или ее культя. С этой целью при необходимости применяются ранние реконструктивные (как правило, это дополнительные резекции костей) и различные пластические вмешательства, а также их комбинации.

Чаще выполняются следующие виды пластических операций: а) пластика расщепленным кожным лоскутом; б) пластика местными тканями (скользящими, перемещенными лоскутами, лоскутами, выкроенными из мягких тканей пальцев); в) пластика методом дозированного тканевого растяжения; г) комбинированная пластика.

Профилактика

Все пациенты с установленным диагнозом СД должны быть обследованы в кабинете «Диабетической стопы» на предмет выявления факторов риска развития СДС. Стандартное обследование включает оценку жалоб, осмотр стоп, оценку биомеханики и наличия деформаций. Также необходимо провести неврологические тесты, оценку чувствительности, в первую очередь тактильной, а также оценить сосудистый статус (обязательно определение ЛПИ). В случае выявление факторов риска пациент помещается в соответствующую группу (категорию) риска, в идеале разрабатывается индивидуальная программа профилактических мероприятий (обучение, обеспечение ортопедической обувью) и определяется кратность наблюдения. При наличии сенсорного дефицита необходимо осматривать стопы пациента при каждом визите. Это не только позволит своевременно обнаружить какие-либо минимальные повреждения, но и лишний раз мотивирует пациента на более внимательное отношение к себе.

Категории риска развития СДС и их ведение

Категория 0. нет потери чувствительности.	Обучение пациента Ежегодные осмотры
Категория 1. Снижение чувствительности	Обязательно обучение уходу за ногами Обследование стоп каждый визит Факторов риска (прекращение курения и т.д.) Осмотр специалиста 1 раз в 6 месяцев.
Категория 2. Снижение чувствительности и нарушение кровотока и: или деформации, мозоли.	Обязательное обучение уходу за ногами Обследование стоп каждый визит Ношение ортопедической обуви Факторов риска (прекращение курения и т.д.) Осмотр специалиста 1 раз в 3 месяца
Категория 3. Снижение чувствительности + язвы, ампутации в анамнезе	Обязательное обучение уходу за ногами Обследование стоп каждый визит Ношение ортопедической обуви Факторов риска (прекращение курения и т. д.) Осмотр специалиста 1 раз в 1–3 месяца

Дистальная симметричная полинейропатия является одним из значительных прогностических факторов изъявления и ампутации стоп. Развитие нейропатии можно задержать адекватным сохранением уровней гликемии как можно ближе к нормальным. Для снижения риска развития сосудистых осложнений больному можно рекомендовать прекратить курить.

Показания для изготовления и ношения ортопедической обуви

Язва в анамнезе
Ампутации в анамнезе Потеря защитной чувствительности + наличие участков гиперкератоза
Деформации стоп
Хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей
Участки гиперкератоза на стопах

Самоконтроль при СДС

Больные диабетом, входящие в группу повышенного риска развития заболеваний стоп, должны проходить специальное обучение для ознакомления с теми факторами риска, которым они подвержены, и с методами лечения уже развившихся заболеваний. Прежде всего, необходимо беспристрастно оценить уровень знаний больного в этой области. Больные в группе повышенного риска должны понимать, какое важное значение имеет потеря чувствительности стоп, насколько важно ежедневно отслеживать состояние стоп, правильно ухаживать за кожей и ногтя-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ми, а также правильно выбирать обувь. Специалист должен оценить, насколько больной понимает всё это и насколько его физическое состояние позволяет ему всё это выполнять. Больным с нейропатией следует рекомендовать обрабатывать новую обувь таким образом, чтобы свести к минимуму возможность образования мозолей и язв. Больным с расстройствами зрения, ограниченной физической подвижностью или когнитивными проблемами, мешающими им правильно оценивать состояние их стоп, может в этом понадобиться помощь других людей, например, членов их семей. Обучение уходу за стопой и правильному выбору обуви полезно и для больных с невысокой степенью риска развития заболеваний стоп.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акбаров З.С., Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И. ва бошкалар. Амалий диабетология жадвалларда. Врачлар учун кулланма. Тошкент 2007.
2. Алгоритмы амбулаторной эндокринологии (под редакцией Кравец Е.Б.). Томск, 2008.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (под редакцией Дедова И.И., Шестакова М.В.). Изд. 5-е доп. М. 2009 г.
4. Балаболкин М.И. Диабетология. Москва, Медицина 2000г.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. Москва, Медицина 2000г.
6. Дедов И.И., О.В. Удовиченко, Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. – Изд-во "Практическая Медицина", 2005.
7. Исмаилов С.И., Рахимджанова М.Т., Алимов У.С., Гафуров Ф.Х. Сахарный диабет типа 2. Учебно-методическое пособие для врачей общей практики.
8. Рахимова Г.Н. Руководство по лечению сахарного диабета 2 типа. Ташкент. 2007.
9. Рахимова Г.Н., Исмаилов С.И., Акбаров З.С. Новые рекомендации по ведению больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей. Ташкент 2009.
10. Э.Питерс-Хармел, Р.Матур. Сахарный диабет диагностика и лечение. Перевод с английского. 2008г.
11. Apelqvist J. Diagnostics and treatment of the diabetic foot //Endocrine. – 2012. – Т. 41. – №. 3. – С. 384–397.
12. Armstrong D., Lavery L. (ed.). Clinical care of the diabetic foot. – American Diabetes Association, 2016.
13. Bakker K., Apelqvist J., Schaper N. C. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 //Diabetes/metabolism research and reviews. – 2012. – Т. 28. – №. S1. – С. 225–231.
14. Cavanagh P. R., Bus S. A. Off-loading the diabetic foot for ulcer prevention and healing // Journal of the American Podiatric Medical Association. – 2010. – Т. 100. – №. 5. – С. 360–368.
15. Clayton W., Elasy T. A. A review of the pathophysiology, classification, and treatment of foot ulcers in diabetic patients //Clinical diabetes. – 2009. – Т. 27. – №. 2. – С. 52–58.
16. Edwards J., Stapley S. Debridement of diabetic foot ulcers //The Cochrane Library. – 2010.
17. Lepäntalo M. et al. Chapter V: diabetic foot //European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2011. – Т. 42. – С. S60-S74.
18. Lipsky B. A. et al. Expert opinion on the management of infections in the diabetic foot // Diabetes/metabolism research and reviews. – 2012. – Т. 28. – №. S1. – С. 163–178.
19. Sumpio B. E. et al. The role of interdisciplinary team approach in the management of the diabetic foot: a joint statement from the Society for Vascular Surgery and the American Podiatric Medical Association //Journal of the American Podiatric Medical Association. – 2010. – Т. 100. – №. 4. – С. 309–311.
20. Tan P. L., Teh J. MRI of the diabetic foot: differentiation of infection from neuropathic change //The British journal of radiology. – 2014.

Глава 10. МНОЖЕСТВЕННАЯ ЭНДОКРИННАЯ НЕОПЛАЗИЯ

Под синдромом множественной эндокринной неоплазии понимается развитие в двух или более органах эндокринной системы различных наследственных доброкачественных или злокачественных опухолей и других (диффузных, узловых) гиперпластических процессов с повышенной продукцией гормонов. Несмотря на относительную редкость сочетания множественных опухолей эндокринных желез, в последнее десятилетие в отечественной, и особенно в зарубежной литературе значительно возросло количество публикаций, посвященных различным аспектам этой проблемы. Разработка и внедрение в клиническую практику широкого спектра современных методов исследования (генетического семейного скрининга, молекулярно-генетических, иммуноморфологических, мониторирования уровня гормонов), способствовали значительному увеличению выявляемости больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии. Признание важности генетических заболеваний привело к более тщательному описанию этого синдрома и развитию стратегии диагностики и лечения. В последние годы, в связи с успехами генетических исследований, проблема множественных эндокринных неоплазий привлекает особое внимание клиницистов (прежде всего, эндокринологов, онкологов, морфологов). R. Thakker (1998) не случайно назвал множественную эндокринную неоплазию синдромом двадцатого столетия.

Этот синдром известен под разными названиями: «синдром множественных эндокринных опухолей », «множественный эндокринный аденоматоз », «эндокринный полиаденоматоз», «полигландулярный аденоматоз эндокринной системы». В отечественной и зарубежной литературе чаще всего применяется термин «множественная эндокринная неоплазия».

Как и прочим наследственным болезням, МЭН свойственна **чрезвычайная фенотипическая и клиническая вариабельность.**

Опухоли при множественных эндокринных неоплазиях возникают из клеток нейроэндокринной системы.

Нейроэндокринные клетки могут выделять те же вещества, что и нейроны, но в отличие от последних, они участвуют не в топической, а в паракринной регуляции органов и тканей.

Нейроэндокринной обычно считается клетка, обладающая следующими характеристиками [1]:

1) Продукция нейротрансмиттеров, нейромодуляторов и нейропептидных гормонов

2) Наличие специфических секреторных гранул, которые высвобождают биологически активные вещества в ответ на действия каких-либо сигналов

3) Отсутствие аксонов и синапсов

Тканевыми источниками нейроэндокринных клеток в процессе эмбриогенеза являются: эктодерма, мезодерма и эндодерма [2]:

Эктодерма:

- Клетки аденогипофиза
- Осязательные клетки Меркеля
- Нервный гребешок
- Клетки мозгового вещества надпочечников
- Симпатические ганглии
- С – клетки щитовидной железы

Мезодерма:

- Кора надпочечников

Эндодерма:

- Щитовидная железа
- Паращитовидные железы
- Островковые клетки поджелудочной железы
- Нейроэндокринные клетки желудочно-кишечного тракта
- Нейроэндокринные клетки лёгких и мочевых путей

Группа новообразований из клеток нейроэндокринной системы называются “нейроэндокринными опухолями”.

Новсоответствии с современной классификацией ВОЗ, изложенной Dr. D. Klimstra (Departmentof Pathology Memorial Sloan – Kettering Cancer Center New York, NY, USA) насимпозиуме “Мультидисциплинарный подход влечении нейроэндокринных опухолей” (Москва, 20 марта 2009 г.) в настоящее время к нейроэндокринным опухолям относят только опухоли из клеток энтодермального происхождения [2]:

- Нейроэндокринные опухоли гастроэнтеропанкреатической зоны и карциноидные опухоли ЖКТ
- Нейроэндокринные опухоли ПЖ (инсулинома, глюкагонома, соматостатинома, гастринома, випома, PP-ома)
- Карциноиды лёгких

Поэтому **не все опухоли при МЭН можно называть нейроэндокринными опухолями**.

Опухоли при множественных эндокринных неоплазиях могут быть как функционирующими (с избыточной продукцией гормонов и соответствующей клинической картиной) так и не функционирующими.

Известно на сегодняшний день 4 разных синдрома, ассоциированные с МЭН:

МЭН–1 типа (синдром Вермера): опухоли паращитовидных желез, поджелудочной железы и аденогипофиза.

МЭН–2А (синдром Сиппла): медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, аденома паращитовидных желез.

МЭН–2В (МЭН–3, синдром Горлина): медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, невриномы слизистой оболочки и марфаноидное телосложение.

МЭН–4: аденома паращитовидных желез, аденома гипофиза.

В основе каждого синдрома лежит мутация в генах разных хромосом.

Эндокринные нарушения при МЭН–1 проявляются чаще **метахронно** (с интервалом в несколько лет).

МЭН–1
(Синдром Вермера)

Аутосомно-доминантное заболевание
Мутация *гена Мэн1*
Локализация гена: 11q13
Приблизительная встречаемость опухолей [3]:
Аденома паращитовидной железы (90%)
Энтеропанкреатические опухоли (30 – 70%):
Гастринома (40%)
Инсулинома (20 – 55%)
Нефункционирующая опухоль и опухоль секретирующая панкреатический полипептид (20 – 55%)
Глюкагонома (менее 1%)
ВИПома (менее 5%)
Аденомы гипофиза (30 – 40%):
Пролактинома (20%)
Соматотропинома (10%)
Кортикотропинома (менее 5%)
Нефункционируующая аденома (мене 5%)
Дополнительные опухоли:
Опухоль коры надпочечников (40%)
Феохромоцитома (менее 1%)
Бронхопульмонарные нейроэндокринные опухоли (2%)
Нейроэндокринные опухоли тимуса (2%)
Нейроэндокринные опухоли желудка (10%)
Липомы (30%)
Ангиофибромы (85%)
Коллагенозы (70%)
Менингиомы (8%)

МЭН–2
МЭН–2А
(Синдром Сиппла)

Мутация *гена RET*. Также, МЭН–2 может инициироваться мутациями в генах *VHL, SDHD, SDHB*
Локализация *гена RET*: 10q11.2
Приблизительная встречаемость опухолей [3]:
Медуллярный рак щитовидной железы (90%)
Феохромоцитома (50%)
Аденома паращитовидных желез (20 – 30%)
Семейный вариант МРЩЖ [3]
Медуллярный рак щитовидной железы (100%)
МЭН–2В
(МЭН–3 или Синдром Горлина)
Приблизительная встречаемость опухолей [3]:
Медуллярный рак щитовидной железы (более 90%)
Феохромоцитома (40 – 50%)

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Ассоциированные признаки (40 – 50%):
Невриномы слизистых оболочек
Марфаноидное телосложение
Миелинизация нервных волокон роговицы
Мегаколон

МЭН–4

Мутация *гена CDKN1B*

Проявления:

аденома паращитовидных желез, аденома гипофиза.

Лишь в последнее время появляются сообщения о новом синдроме, для которого характерны множественные эндокринные неоплазии. Насегодняшнийденьописанотолько 12 случаевмутации*генаCDKN1B*.

Множественная эндокринная неоплазия

Данный термин объединяет 4 разных синдрома, в основе которых лежит отдельная мутация генов. При каждом синдроме МЭН развиваются доброкачественные и/или злокачественные опухоли эндокринных желёз, и как правило затрагиваются 2 и более железы. Опухоли в рамках синдромов МЭН имеют особенность ранней манифестации, более высокие резистентность к терапии и агрессивное течение.

С данными синдромами сталкиваются разные специалисты: эндокринологи, гастроэнтерологи, онкологи, медицинские генетики, радиологи, невропатологи. Сложность в ведении пациентов с синдромами МЭН заключается в том, что некоторые опухоли длительное время могут себя никак не проявлять, и могут быть обнаружены уже на стадиях метастазирования, некоторые опухоли трудно различимы разными современными не инвазивными методами исследования, а выбор метода лечения порой ставит в тупик специалиста. Поскольку, с проявлениями этих опухолей сталкиваются специалисты разных направлений, порой идет перекладывание ответственности за ведение пациента врачам других специальностей, что в итоге приводит к поздней диагностике и несвоевременному лечению, что так же затрагивает родственников пациента, поскольку для них следует организовывать превентивные мероприятия для ранней выявляемости опасных для жизни опухолей.

На практике ведения пациентов с МЭН привычным явлением считается поздняя диагностика МЭН в связи с акцентированием внимания врача на одно проявление (на одну опухоль), как в то время у пациента латентно развиваются новобразования других локализаций. Поэтому, представляется необходимость более тщательного и целенаправленного сбора анамнеза заболевания, анамнеза жизни пациента и семейного анамнеза.

В помощь для диагностики синдромов МЭН оказывают кожные и конституциональные проявления, на которые следует обращать пристальное внимание.

По мере развития и усовершенствования разных методов исследования и увеличения осведомленности специалистов об особенностях проявлений МЭН растёт диагностирование данных синдромов.

Следует указать, что каждая опухоль в рамках синдрома МЭН имеет свои отличительные клинические проявления, отличительную чувствительность к разным диагностическим мероприятиям и требует индивидуального подбора методов лечения.

Синдромы МЭН являются относительно редкими наследственными заболеваниями, затрагивающие как мужчин, так и женщин в разные возрастные периоды (от дошкольного до старческого).

Основные рекомендации:

Пациентов с МЭН–1 и их родственников должна наблюдать команда из мультидисциплинарных специалистов с опытом ведения пациентов с эндокринными опуолями: эндокринологи, гастроэнтерологи, онкологи, эндокринные хирурги, гистологи, радиологи и медицинские генетики.

Генетическое тестирование:

Генетическое тестирование для обнаружения мутаций гена МЭН–1 должно быть предложено всем пациентам с МЭН–1 и их родственникам по первой линии родства. Поскольку манифестация заболевания может быть начата с 5 – летнего возраста, генетическое тестирование должно быть предложено при первой же возможности родственникам пациента.

Всем лицам перед проведением генетического тестирования необходимо предоставить генетическое консультирование.

Генетическое тестирование для определения мутаций гена МЭН–1 должно проводиться аккредитованной генетической лабораторией. Если мутация гена МЭН–1 не обнаружена, следует рассматривать проведение тестирования на частичную делецию или делецию всего гена, а так же анализ локуса гаплотипа МЭН–1 или анализ других генов.

Родственникам пациента с клиническими проявлениями МЭН–1 следует предложить провести генетическое тестирование перед биохимическим и радиологическим скринингом. Лица, у которых обнаружены мутации гена МЭН–1 должны регулярно (ежегодно) проходить скрининговые исследования на предмет развития МЭН–1 ассоциированных опухолей.

Скрининг опухолей:

Лицам, имеющие повышенный риск развития МЭН–1 ассоциированных опухолей и их родственники, имеющие мутацию гена МЭН–1, должна быть предложена программа комбинированного клинического, биохимического и радиологического скрининга. Объём и время проведения скрининга зависит от предпочтений пациента и клинических особенностей.

Опухоли паращитовидных желёз:

Диагностика:

Скрининг на первичный гиперпаратиреоз включает ежегодную оценку уровня Са плазмы и концентрацию уровня паратиреоидного гормона.

Лечение:

Методом выбора лечения является хирургический способ, проводимый опытным эндокринным хирургом. Но оптимальное время для проведения операции окончательно не определено. Общепринятым считается проведение двухсторонней субтотальной паратиреоидэктомии (по крайней мере – удаление 3, 5 части из 4-х паращитовидных желёз) или тотальная паратиреоидэктомия. Так же предлагается проведение во время операции трансцервикальной тимэктомии. Может быть рассмотрено проведение тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией. Не рекомендуется проводить паратиреоидэктомию малоинвазивным спо-

собой, поскольку в патологический процесс затронуты все 4 паращитовидные железы.

Панкреатические нейроэндокринные опухоли:

Диагностика:

Скрининг на гастропанкреатические НЭО должен включать как минимум ежегодную биохимическую оценку гормонального профиля ЖКТ, который включает определение гастрина, глюкагона, ВИП, панкреатического полипептида, хромогранина А и инсулина с определением уровня гликемии натощак.

Оптимальный способ радиологического скрининга окончательно не определен и будет зависеть от клинической оценки и предпочтений пациента.

Рекомендуемый минимальный объём проводимых исследований включает ежегодную визуализацию поджелудочной железы с помощью МРТ, КТ или эндоскопического УЗИ.

Лечение:

Основной целью лечения является поддержание бессимптомного течения заболевания так долго, насколько это возможно и поддержание хорошего качества жизни.

Целью лечения лиц с функционирующими панкреатическими НЭО, включая инсулиному является достижение излечения, если возможно – хирургическим путём. Тяжесть заболевания должна быть оценена перед планированием специфической терапии.

Вопрос об оптимальном методе лечения гастрином – остается спорным. Хирургическое лечение не метастазированных гастрином в поджелудочной железе должно проводиться опытным эндокринным хирургом. Но большинство пациентов с МЭН–1 имеют множественные дуоденальные гастриномы и вопрос о лечение таких пациентов остаётся спорным. Предлагается использовать для большинства пациентов ингибиторы протонной помпы. Однако, возможно следует рассматривать удаление этих опухолей с регионарными лимфатическими узлами, с дуоденоэктомией или реже – панкреатодуоденоэктомией, поскольку такой подход ускоряет излечение. Хотя панкреатодуоденоэктомия и обеспечивает наибольшую вероятность излечения гастрином при МЭН–1, не рекомендуется проводить данный метод лечения для большинства пациентов, поскольку данная операция связана с повышенным риском послеоперационной смертности и ассоциируется с не долгосрочным периодом выживания.

Медикаментозное лечение включает использование ингибиторов протонной помпы и аналогом соматостатина для подавления повышенной кислотности желудка. Периодическая гастроскопия необходима при гипергастринемии для выявления пептических язв желудка и карциноида желудка.

Вопрос о хирургическом лечении нефункционирующих опухолей поджелудочной железы остаётся дискутабельным. Рекомендуется рассматривать хирургическое лечение для опухолей более 1 см в диаметре и/или которые демонстрируют значительный рост в течение 6 – 12 месяцев.

Гистолог (с опытом работы с НЭО) должен проанализировать все опухолевые ткани. Опухоли должны быть классифицированы в соответствии с классификацией ВОЗ от 2010 года, Международным союзом по борьбе с раком (TNM) (7-ое издание) и Европейским обществом по нейроэндокринным опухолям.

Лечение неоперабельных опухолей включает использование соматостатина, биотерапия, нацеленная радиолуклидная терапия и химиотерапия.

Химиотерапия должна быть использована для неоперабельных и метастазированных НЭО. Сунитиниб и эверолимус могут быть рассмотрены у пациентов с распространёнными (неоперабельными или метастазированными) прогрессирующими высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы.

Опухоли гипофиза:

Диагностика:

Биохимический скрининг опухолей гипофиза будет зависеть от клинической оценки и может включать ежегодную оценку пролактина плазмы и уровня ИФР–1, а также МРТ гипофиза каждые 3–5 лет. Пациентам с ненормальными резутатами должны быть проведены гипоталамо – гипофизарные тесты для характеристики природы поражения гипофиза и влияния на секрецию других гипофизарных гормонов.

Лечение:

Лечение опухолей гипофиза ассоциированные с МЭН–1 аналогично лечению опухолей гипофиза без синдрома МЭН–1 и состоит из соответствующей медикаментозной терапии (агонисты дофамина при пролактиномах, октреотид или ланреотид при соматотропиномах) или проведение селективной транссфеноидальной гипофизэктомии с радиотерапией оставшейся неудалённой опухолевой ткани.

Нейроэндокринные опухоли тимуса, бронхопульмонарной зоны и желудка:

Диагностика:

Для диагностики не эффективно определение в крови хромогранина А и в моче – 5-индолуксусной кислоты.

Рекомендуется проводить каждые 1–2 года КТ или МРТ грудной клетки для определения бронхопульмонарных карциноидных опухолей и карциноида тимуса.

Рекомендуется проведение гастроскопического исследования (с биопсией) каждые 3 года у пациентов у которых имеется гипергастринемия для выявления пептической язвы и карциноида желудка 2 типа.

Для диагностики помогает эндоскопическое УЗИ и сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов.

Лечение:

Хирургическое лечение является методом выбора карциноидных опухолей тимуса и бронхов.

В тех случаях, когда заболевание уже развилось и хирургическое лечение невозможно для лечения, можно использовать радиотерапию и химиотерапию.

Оптимальным методом лечения карциноидов желудка 2 типа неустановленно. Малые (до 10 мм) поражения могут оставаться под эндоскопическим наблюдением. Большие опухоли требуют эндоскопической резекции с частичной или тотальной гастроэктомией.

Показания для лечения аналогами соматостатина карцином желудка 2 типа не определены.

Опухоли надпочечников:

Диагностика:

Как минимум следует проводить визуализацию органов брюшной полости с помощью КТ или МРТ каждые 3 года. Надпочечники должны быть под радиологическим наблюдением и должны быть оценены на предмет злокачественности. Снимки должны быть рассмотрены радиологом с опытом наблюдения за надпочечниками.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Биохимическая диагностика должна основываться на клинических проявлениях, на размерах опухолей белее чем 1 см в диаметре и должны быть направлены на оценку первичного гиперальдостеронизма и первичной гиперкортизолемии.

Лечение:

Лечение опухолей надпочечников в рамках синдрома МЭН–1 аналогично лечению опухолей надпочечников без синдрома МЭН–1. Операция показана при функционирующих опухолях (Н-р, первичный гиперальдостеронизм или гиперкортизолемия) и нефункционирующие опухоли с отличительными особенностями: размеры больше 4 см или значительный рост опухолей в течение 6 месяцев.

Генетические аспекты МЭН–1

МЭН–1 является синдромом с аутосомно-доминантным типом наследования. При большом числе потомков, признак встречается в каждом поколении. Пенетрантность (частота проявления гена в признаках) составляет 50%.

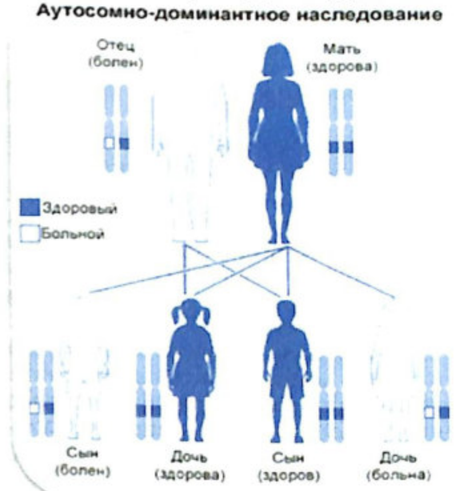
В 90% случаев является семейно-детерминированным заболеванием (т.е. признак передаётся от предыдущих поколений).

В 10% случаев возникает спорадически из-за миссенс-мутаций (точечная мутация, в результате которой измененный кодон (триплет) начинает кодировать другую аминокислоту) или делеций (результат разрыва хромосомы или неравномерного кроссинговера).

Ген МЭН–1 кодирует белок **менин**, регулирующий пролиферацию нейроэндокринных клеток. Снижение экспрессии *гена МЭН–1* или исчезновение *супрессорного гена PLCb 33* приводит к нарушению контроля деления нейроэндокринных клеток, повышению коэффициента пролиферации и агрессивному росту опухоли.

Идентификация носителей мутации *гена МЭН–1* необходима исключительно для организации мер по ранней диагностике новообразований; **профилактические операции при синдроме множественных эндокринных неоплазий первого типа не проводятся** [4].

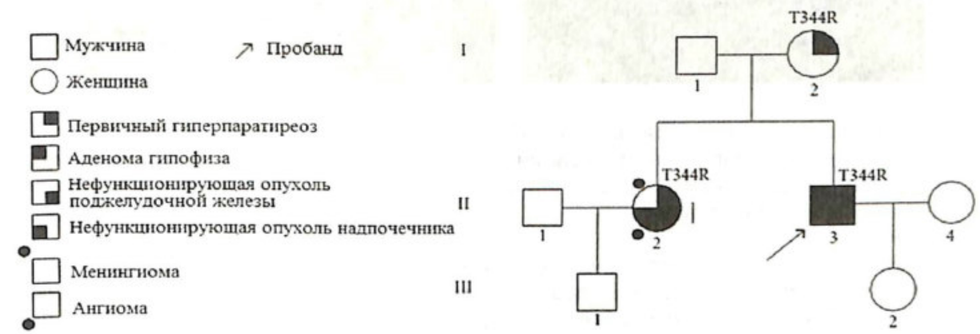
Аутосомно-доминантное наследование



Мэнин взаимодействует с активатором протеина–1 фактора транскрипции JunD, превращая его из онкопротеина в белок опухолевого супрессора [5]. Мэнин сохраняет изменения сигнала трансдукции трансформирующего фактора роста бета (TGFb), участвуя в экспрессии генов паратиреоидного гормона и пролактина, тем самым, выполняя важную роль в канцерогенезе при МЭН1 [6]. Кроме того, мэнин действует как активатор транскрипции эстрогеновых рецепторов [5]. Еще одной функцией мэнина является взаимодействие с метастатическим супрессором Nm23H1 [6]. Это соединение контролирует стабильность генома. Нарушение взаимосвязи мэнина и Nm23H1 приводит к повышенному уровню хромосомных изменений и геномных

аберраций у больных с МЭН1 [6]. Dreijerink K.M. с соавторами (2006) предполагают, что нарушение активности мэнина вследствие генных мутаций вызывает клеточную пролиферацию и представляет один из основных механизмов, лежащих в основе опухолеобразования при данном синдроме [5].

Пример аутосомно-доминантного типа наследования, при котором в одинаковой степени риска подвержены как мальчики, так и девочки в равных соотношениях.



Пример родословной у которой обнаружена *миссенс-мутация (T344R) гена МЭН–1.* Римскими цифрами обозначены поколения, арабскими – потомки каждого поколения. Пробанд (II–3), имеет следующие признаки: первичный гиперпаратиреоз, аденому гипофиза, нефункционирующую опухоль поджелудочной железы и надпочечника, сестра пробанда (II–2) имеет такие же признаки кроме аденомы гипофиза, а так же имеет менингиому и ангиому. Мать пробанда (I–2) имеет только первичный гиперпаратиреоз.

Данный пример показывает типичный пример наследования и проявления признаков. Сложность состоит в том, что невозможно с большой уверенностью предсказать какие признаки будут проявляться в следующих поколениях в семейных случаях наследования МЭН–1. По родословной сложно бывает установить наличие синдрома, поэтому крайне важно знать все возможные проявления МЭН–1.

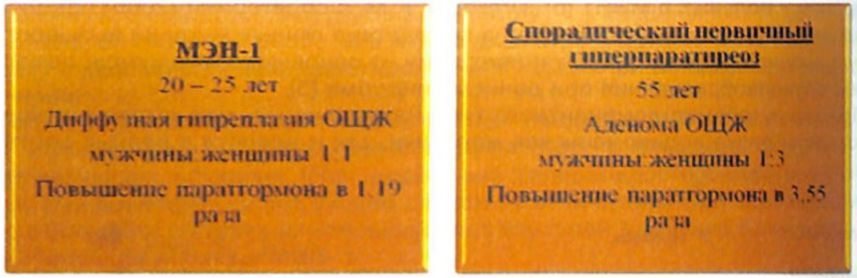
Опухоли паращитовидных желёз

Опухоли паращитовидных желез

Клинические проявления и диагностика:

ПГПТ является наиболее частой особенностью МЭН–1 и встречается в 90% всех случаев. Пациенты имеют бессимптомную гиперкальциемию, нефролитиаз, фиброзно-кистозный остеид, неопределенные симптомы связанные с гиперкальциемией (полиурия, полидепсия, запоры, недомогание) или иногда пептические язвы. Биохимические исследования показывают гиперкальциемию, которая связана с увеличением концентрации ПТГ.

Гиперкальциемия обычно умеренная, редко встречается тяжелая кальциемия или рак паращитовидных желез. Дополнительными различиями между ПГПТ, ассоциированный с МЭН–1 в сравнении с ПГПТ без МЭН–1 включают:



Дооперационная визуализация (УЗИ шеи с сцинтиграфией паращитовидных желез Tc 99m-sestamibi) имеет ограниченную пользу, т.к. могут быть затронуты все паращитовидные железы и обследование шеи требуется независимо от предоперационных исследований.

Лечение:

Хирургическое удаление гиперфункционирующих паращитовидных желез у пациентов с МЭН–1, является ведущим методом лечения, но остается спорным вопрос о выборе метода: субтотальная (удаление 3, 5 части железы) и тотальная паратиреоидэктомия. Также дискутабельным остается вопрос о выполнении паратиреоидэктомии на ранней или поздней стадии заболевания.

Рекомендуется открытая двустороннее исследование шеи вместо малоинвазивных операций, т.к. обычно затрагиваются все 4 паращитовидные железы множественными аденомами или гиперплазией, хотя гистологически это различить бывает трудно. Редко обнаруживается рак паращитовидной железы у пациентов с МЭН–1 и на сегодняшний день известно только о 3 пациентах с мутацией гена МЭН–1 у которых имеется рак паращитовидной железы.

Субтотальная паратиреоидэктомия проявляется постоянной или преходящей гиперкальциемией в пределах 10 – 12 лет после операции у 40 – 60% пациентов, а гипокальциемия, требующая длительной терапии витамином Д или его активным метаболитом кальцитриолом у 10 – 30% пациентов с МЭН–1. Частота рецидивов заметно выше чем после операций пациентов которые не имели МЭН–1, у которых рецидив гиперкальциемии происходит в 4 – 16%, а гипокальциемия у 1 – 8% пациентов. Для тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией используются как свежие так и консервированные паратиреоидные ткани. Альтернативным подходом является интраоперациооый моноторинг ПТГ в виде экспесс – теста во время операции для определения успешного удаления гиперфункционирующих паращитовидных желёз и для помощи принятия решения об имплантации паратиреоидной ткани в область предплечья. Наличие функционирующей аутотрансплантантной паратиреоидной ткани ведет к рецедиву гиперкальциемией в более чем 50% пациентов с МЭН–1, и хирургическое удаление пересаженных трансплантантов не всегда успешно. Результаты одного из исследований, в котором использовалась аутотрансплантация «малых тканей» (примерно 10 свежих паратиреоидных тканей размером 1 мм^3) показали меньшее количество рецедивов гиперкальциемией и гипопаратиреоза. Аутотрансплантация паращитовидной ткани в предплечье может быть более полезна чем субтотальная паратиреоидэктомия, т.к. позволяет избежать приема витамина Д пациентом. Если гиперкальциемия повторяется, пересаженную паратиреоидную ткань можно будет удалить под местной анестезией и повторных операций на шее под общей анастезией можно избежать. Субтотальная паратиреоидэктомия предлагается как начальная терапия ПГПТ при МЭН–1, но тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией может рассматриваться в некоторых случаях. Стойкую гипокальциемию лечат кальцитриолом, хотя ведение гипопаратиреоза может быть сложным у некоторых пациентов даже при использовании заместительной терапии витамином Д и препаратами кальция. Выбор времени проведения операции требует тщательного рассмотрения. Возможно использование кальцимиметиков у пациентов у которых невозможно проведение операции или при наличии противопоказаний.

Клиника:

ПГПТ, возникающий в рамках синдрома МЭН–1, является самым частым проявлением **(пенетрантость гена в клетках паращитовидной железы достигает 100%**, иными словами можно сказать, что ПГПТ является практически обязательным спутником МЭН–1)

Пациенты имеют:

- бессимптомную гиперкальциемию;
- мочекаменную болезнь;
- фиброзно-кистозный остеит;
- полиурию, полидипсию, запоры связанные с гиперкальциемией;
- язвенную болезнь;

Известно, что ПГПТ может быть трех типов:

1) спорадический;
2) семейный с МЭН–1 или МЭН–2;
3) семейный без МЭН или семейный изолированный.

По данным Л.И. Ипполитова и соавт. (2010), среди 115 больных с ПГПТ у 26 гиперпаратиреоз был в рамках наследственного синдрома МЭН–1.

Гиперпаратиреоз при МЭН–1, в отличие от спорадического и семейного изолированного, имеет ряд особенностей и прежде всего **более мягкое течение заболевания**. Первые клинические проявления чаще возникают в возрасте до 40 лет (при спорадическом – старше 50 лет, при семейном изолированном – до 10 лет), преимущественно выявляется диффузная гиперплазия ОЩЖ (при спорадическом – в 90–95% аденома), нередко выявляются дополнительные ОЩЖ и не типичное их расположение. Так же рак околощитовидных желез при синдроме МЭН–1 встречается исключительно редко.

При ПГПТ в рамках синдрома МЭН–1 отмечено повышение уровня паратгормона в 1, 19 раза (при спорадическом – в 3, 55 раза), преобладает нормокальциемия (77% случаев) и, как следствие, высокая частота (до 65% наблюдений) бессимптомных форм [7].

Клинические проявления ПГПТ при МЭН–1 разнообразны, нередко протекают на фоне стертой клинической картины, бессимптомно или маскируются симптомами других составляющих этого синдрома.

Сочетанное поражение нескольких эндокринных желез на момент постановки диагноза обнаруживается только в 30% наблюдений, что существенно затрудняет своевременную диагностику заболевания [14].

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Диагностика:

Биохимические анализы:

Уровень кальция и паратгормона

Таблица 10.1

Референсные значения уровней общенго и ионизированного кальция и паратгормона [13].

Показатель	Среда	Возраст	Обычные единицы	Коэфициент пересчёта	Единицы СИ	Примечание
Кальций общий	Сыворотка	Взрослые	8,8–10,1 мг%	0,25	2.25–2.75 ммоль/л	Брать кровь лучше после ночного голодания
Кальций ионизированный	Сыворотка	Взрослые	4,6–5, 4 мг%	0,25	1.03–1.29 ммоль/л	Сыворотку получают и охлаждают без контакта с воздухом
Паратгормон	Сыворотка	Все возраста	10–65 пг/мл	0,100	1,0–6, 6 пмоль/л	Метод определения интактного гормона. Сыворотку хранить при –20°С

Основу диагностики первичного гиперпаратиреоза составляют лабораторные исследования и прежде всего определение в сыворотке крови уровней кальция и паратиреоидного гормона. Недостатком является факт, что **определение содержания кальция в сыворотке крови до сих пор не является обязательным рутинным методом обследования больного** (за исключением различных клиник). Выявление главных метаболических нарушений этого заболевания – гиперкальциемии и гиперпаратиринемии – в подавляющем большинстве случаев является прямым доказательством первичного гиперпаратиреоза. За последние годы произошла переоценка значимости различных диагностических процедур, предложенных для дооперационной топической диагностики аденом околощитовидных желез.

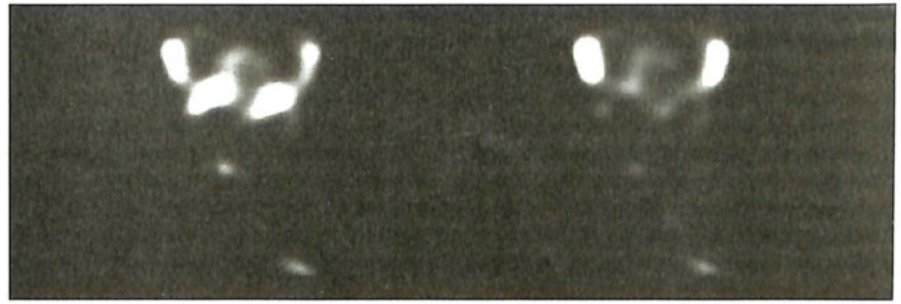
Инструментальные исследования:

В целях визуализации измененных ОЩЖ используют ультразвуковое исследование, сцинтиграфию, мультиспиральную компьютерную томографию, магнитнорезонансную томографию, позитронно-эмиссионную компьютерную томографию, однофотонно-эмиссионную компьютерную томографию. Сочетание этих методов с доступными лабораторными исследованиями (определение уровней паратгормона, общего и ионизированного кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы) повышает точность диагностики до 90–95% [15].

Ультразвуковое исследование – наиболее доступный и безопасный метод топической диагностики. Чувствительность метода составляет 71–85 % и во многом зависит от расположения аденомы, а также от качества аппаратуры и опыта исследователя [10,11]

Наиболее информативным методом является **двухизотопная сцинтиграфия паращитовидной железы с 99mTc –2-метил-изобутил-изонитрилом (Tc-sestamibi), (аналог – технетрил)**. Несомненным достоинством метода являются высокие чувствительность и специфичность, которые, по данным литературы,

для одиночных аденом паращитовидных желез достигают 91 % и 99 % соответственно [8, 9]. Этот метод позволяет выявить опухоли паращитовидных желез, расположенные не только в типичных местах, но и на шее или глубоко в средостении. Следует помнить, что, несмотря на высокую специфичность метода, возможно получение ложных результатов исследования из-за накопления радиофармпрепарата в узловых образованиях щитовидной железы, лимфатических узлах (т.е. в тканях богатые митохондриями).



Сцинтиграфическая картина (с Tc 99m-sestamibi) пациента с МЭН–1 типа ассоциированной с первичным гиперпаратиреозом. Видна аномальная активность в правой паращитовидной железе.

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии имеют очевидное преимущество перед УЗИ при медиастинальной локализации аденом паращитовидных желез, их расположении позади трахеи и пищевода и размерах узла не менее 1 см. Вместе с тем чувствительность и специфичность этих методов ниже, чем сцинтиграфия паращитовидной железы [10, 12]

Лечение:

Ведущий метод лечения – хирургическое удаление паращитовидных желез:

- Тотальная резекция паращитовидных желез
- Субтотальная резекция
- Тотальная резекция с аутотрансплантацией

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) поджелудочной железы:

Заболеваемость НЭО поджелудочной железы у пациентов с МЭН–1 варьирует от 30 до 70%. Многие из этих опухолей секретируют избыточное количество гормона (например, гастрин, инсулин или ВИП) и ассоциируются с клиническими синдромами, хотя некоторые опухоли (например, опухоли, секретирующие ПП) могут быть не связаны с клиническими проявлениями или могут быть не функционирующими. Эти НЭО поджелудочной железы имеют более раннее начало, чем у пациентов без МЭН–1. Учитывая это НЭО поджелудочной железы, ассоциированные с МЭН–1, часто множественны и их поведение непредсказуемо, постановка топического диагноза и ведение представляет значительные трудности. Например, нельзя считать, что визуализируемая опухоль коррелирует с избыточной гормональной продукцией.

Гастринома

Клинические проявления и диагностика

Гастрин-секретирующие опухоли, ассоциируются с выраженным увеличением продукции желудочной кислоты и рецидивирующей язвенной болезнью, эту комбинацию симптомов относят к синдрому Золлингера-Эллисона (СЗЭ). Гастриномы составляют более чем 50% всех нейроэндокринных дуоденопанкреотических опухолей у пациентов с МЭН–1. Примерно 20% пациентов с гастриномами имеют МЭН–1. Гастриномы часто проявляются малыми размерами (меньше 5 мм в диаметре), множественными узловыми повреждениями глубоко в подслизистой оболочке. Гастриномы обычно растут медленно, но часто метастазируют в околопанкреатические лимфатические узлы, реже в печень. Гастриномы редко обнаруживаются в поджелудочной железе, где они трудно различимы от сопутствующих нефункционирующих НЭО, и в этом случае тест с селективной внутриартериальной инъекцией секретогогов (SASItest) может помочь определить локализацию гастрин-секретирующей опухоли. Гастриномы встречаются часто у пациентов с МЭН–1 старше 30 лет и у пациентов с рецидивирующими тяжелыми множественными пептическими язвами, которые могут перфорировать и способствовать высокому уровню смертности. Пациенты с СЗЭ могут также страдать от диареи и стеатореи. Диагноз устанавливается при выявлении повышенного тощакового уровня гастрина в ассоциации с повышенной базальной желудочной секрецией (pH желудочного сока менее 2). Иногда провокационные тесты с секретином (2 ЕД/кг) или инфузией кальция (4 мг Ca^{2+} /кг*ч в течение 3 часов) должны разграничить пациентов с СЗЭ от других пациентов с гипергастринэмией, например, с антральной G-клеточной гиперплазией. Следует учитывать, что успешное лечение ПГПТ с восстановлением нормокальциемии значительно улучшает симптомы и биохимические показатели у более чем 20% пациентов с МЭН–1 с СЗЭ. УЗИ, эндоскопическое УЗИ, КТ, МРТ, селективная абдоминальная ангиография или сцинциграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов помогает установить локализацию опухоли. Также помогает установить локализацию гастриномы внутриартериальная инъекция кальция с забором крови из печеночных вен для определения уровня гастрина.

Лечение

Медикаметозное лечение пациентов с МЭН–1 и СЗЭ направлено на снижение базальной желудочной секрецией. Это может быть достигнуто ингибиторами протонной помпы (например, омепразол или лансопразол), эти средства являются препаратором выбора при гастриномах. Некоторым пациентам может потребоваться дополнительное лечение антогонистами H_2 – гистаминовых рецепторов (циметидин или ранитидн). Остается спорным вопрос о роли хирургического лечения пациентов с МЭН–1, ассоциированные с гастриномами. Целью операции является снижение риска отдаленных метастазов и улучшение выживаемости. Риск метастазов печени повышается с размером опухоли, так у 25–40% пациентов с НЭО поджелудочной железы размером более чем 4 см, развиваются метастазы в печень, а у 50–70% пациентов с МЭН–1 с опухолями размером 2–3 см в диаметре – метастазы в лимфатические узлы. Выживаемость пациентов с МЭН–1 с гастриномами размером 2,5 см в диаметре составляют 100% в течении 15 лет и 52% в течении 15 лет, если метастазы присутствуют в лимфатических узлах и

похоже отрицательно не влияют на выживаемость. Идеальным средством лечения неметастатических гастрином, расположенных в поджелудочной железе является хирургическое удаление и рекомендуется проводить операции по поводу гастрином поджелудочной железы, потому что выживаемость пациентов с опухолью более 2 см может быть улучшена после операции. Но у большинства пациентов с МЭН–1 гастриномы многочисленны и развиваются в двенадцатиперстной кишке. Результаты одного из исследований показали, что только 16% пациентов с МЭН–1 были излечены сразу после операции и в течение 5 лет это число сократилось до 6%, а результаты операций у пациентов без МЭН–1 были лучше: 45% и в течение 5 лет уменьшилось до 40%. Тем не менее, другие недавние исследования сообщают, что до 77% пациентов с МЭН–1 и гипергастринемией были эугастринемичны, с отрицательным провокационным тестом с секретином в течении 6 месяцев после дуоденоэктомии, панкреатодуоденоэктомии или тотальной панкреатоэктомии.

Имеются сведения, что панкреатодуоденоэктомия по Уипплу дает высокий процент излечения (65%), но эта операция связана с более высокой послеоперационной смертностью и долгосрочными осложнениями: потеря веса, сахарный диабет и мальабсорбция. Таким образом, большинство специализированных медицинских центров не рекомендуют резекцию по Уипплу для большинства пациентов с МЭН–1, поскольку 15-летняя выживаемость пациентов после выполненной операции и без проведения операции составляет 52% и 100% соответственно. При диссеминированных гастриномах возможно использование химиотерапии стрептозотоцином и 5-фторурацилом, гормональная терапия аналогами соматостатина, эмболизация печеночной артерии и использование человеческого интерферона.

Инсулинома

Клинические проявления и диагностика

Инсулинома – β-клеточная опухоль секретирующая инсулин, представляет 10–30% всех опухолей поджелудочной железы у пациентов с МЭН–1. Инсулинома обычно является единичной, размером более 5 мм в диаметре, но эти опухоли могут быть ассоциированы с другими НЭО поджелудочной железы. Инсулинома встречается часто у пациентов с МЭН–1 младше 40-летнего возраста и большая часть из них возникает до 20 лет, тогда как у пациентов без МЭН–1 инсулинома встречается старше 40 лет. В 10% случаев инсулинома является первым проявлением МЭН–1. 4% пациентов с инсулиномой имеют МЭН–1.

Инсулинома проявляется симптомами гипогликемии, которая развивается натощак и после различных нагрузок и проходит после употребления продуктов содержащих глюкозу. Наиболее надежным способом определения инсулиномы является тест с 72-часовым голоданием, в течении которого повышается плазменный уровень инсулина с развитием гипогликемией. Повышение уровня циркулирующего С-пептида и проинсулина могут подтверждать диагноз. Предоперационное установление локализации опухоли с помощью эндоскопического УЗИ, МРТ, КТ, ангиографии, селективной внутриартериальной стимуляцией с забором крови из печеночных вен и интраоперационная ультрасонография улучшает успех хирургического лечения.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение:

Использование в качестве медикаментозной терапии диазоксида или октреотида не всегда успешно и оптимальным методом лечения является хирургический. Следует принимать во внимание, что во время операции следует использовать мониторинг уровней инсулина/глюкозы, что может помочь интраоперационно оценить успешность удаления инсулиномы. При метастазировании используют химиотерапию (стрептозотоцин, 5-фторурацил, доксорубицин) и эмболизацию печеночной артерии.

Глюкагонома

Клинические проявления и диагностика

Глюкагонома является глюкагон-секретирующей панкреатической опухолью, встречается менее чем в 3% пациентов с МЭН–1. Характеризуется кожной сыпью, снижением массы тела, анемией и стоматитом. Обнаружение глюкагономы может произойти у асимптомных пациентов с МЭН–1 при проведении теста на толерантность к глюкозе, у которых выявляется гиперглюкагонемия.

Лечение

Самым частым местом обнаружения глюкагономы является хвостовая часть поджелудочной железы. Методом выбора лечения является хирургический способ. Хотя, лечение может быть затруднено, поскольку 50–80% пациентов имеют метастазы ко времени постановки диагноза. Для медикаментозной терапии у пациентов с метастазами могут быть использованы аналоги соматостатина (октреотид или ланреотид) или химиотерапия с стрептозотоцином и 5-фторурацилом или эмболизация печеночной артерии.

ВИП-секретирующие опухоли (ВИПома):

Клинические проявления и диагностика:

ВИПома зарегистрирована лишь у небольшого числа пациентов с МЭН–1. Для ВИПомы характерна профузная диарея, гипокалиемия и ахлоргидрия. Эти симптомы объединяются в синдром Вернера-Моррисона. Диагноз устанавливается путем исключения приема пациентом слабительных, при количественном уровне диареи составляющий 0,5–1 литр натощак и при определении повышенного уровня концентрации плазменного ВИП.

Лечение:

Используется хирургический способ лечения. Но при неоперабельных опухолях и метастазах возможно использование аналогов соматостатина (октреотид или ланреотид) или химиотерапия с стрептозотоцином и 5-фторурацилом, кортикостероидов, эндометацина, метоклопрамида и эмбализации печеночной артерии.

Нефункционирующие НЭО поджелудочной железы:

Клинические проявления и диагностика:

Нефункционирующие панкреатические опухоли не ассоциируются с каким либо клиническим синдромом. Они могут быть связаны с небольшим увеличением панкреатических гормонов (ПП, глюкагон), но без клинических проявлений. Нефункционирующие НЭО поджелудочной железы часто обнаруживаются визуализирующими методами исследованиями. Например, путём эндоскопической УЗИ нефункционирующие НЭО поджелудочной железы при МЭН–1 обнаруживаются в 55% случаев.

Идентификация нефункционирующих НЭО поджелудочной железы клинически важно. Поскольку считается, что они являются одним из самых частых про-

явлений опухолей поджелудочной железы, и более того они ассоциируются с худшим прогнозом, чем функционирующие опухоли, включая инсулиному и гастриному. Также, являясь нефункционирующими, такие опухоли себя не проявляют ни клинически, ни биохимически, и в связи с этим происходит задержка использования визуализирующих методов исследования. Поэтому, радиологический скрининг на энтеропанкреатические НЭО при МЭН–1 должны быть начаты с 10-летнего возраста (Таблица 2).

Таблица 10.2

Предлагаемые биохимические и радиологические методы скрининга лиц с повышенным риском развития МЭН–1

Опухоль	С какого возраста следует начать скрининг (годы)	Ежегодное биохимическое исследование	Визуализирующие исследования (временные интервалы)
Паращитовидная железа	8	Кальций, ПТГ	-
НЭО поджелудочной железы			
Гастринома	20	Гастрин (по возможности pH желудочного сока)	–
Инсулинома	5	Уровень глюкозы на тощак, Инсулин	-
Другие НЭО поджелудочной железы	до 10	Хромогранин А, Панкреатический полипептид, Глюкагон, ВИП	МРТ, КТ или ЭУЗИ (ежегодно)
Аденогипофиз	5	Пролактин, ИФР–1	МРТ (каждые 3 года)
Надпочечники	до 10	–	МРТ, КТ (ежегодно, вместе с визуализацией поджелудочной железы)
Карциноид тимуса и бронхов	15	-	КТ или МРТ (каждые 1–2 года)

Для определения НЭО поджелудочной железы наибольшую чувствительность метода показывает ЭУЗИ, а для определения метастазов наибольшей информативностью обладает сцинтиграфия с аналогами соматостатина.

Лечение:

Остаётся спорным вопрос о ведении пациентов с асимптомными нефункционирующими НЭО поджелудочной железы. Целью лечения считается снижение уровня заболеваемости и смертности ассоциированные с метастатической болезнью. Рекомендации основываются на оценке размеров опухолей. Например, имеются следующие данные: 43% пациентов имели метастазы при размере нефункционирующих НЭО опухолей более 3 см в диаметре, 18% – с размером НЭО опухолей 2,1–3, 0 см и всего лишь 4% пациентов – с размером опухоли менее 1 см в диаметре. Хотя, другие исследования данной зависимости не выявили. По-

казания для хирургического лечения до конца нефункционирующие НЭО поджелудочной железы не определены. Предлагается рассматривать резекцию нефункционирующей НЭО поджелудочной железыпри размерах опухоли более 1 см в диаметре, хотя некоторые специализированные центры рекомендуют проводить операцию при размере опухоли более 2 см. При опухолях, размер которых меньше 1 см, рекомендуется проводить операцию при значительном росте опухоли (удвоение размера в течение 3–6 мес. и при увеличении размера более 1 см).

Имеются данные об эффективности ингибиторов тирозинкиназных рецепторов (ИТР). Лечение пациентов с высокодифференцированными НЭО поджелудочной железы сунитинибом приводит к повышению выживаемости.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Встречается в 30 – 70% случаев МЭН–1

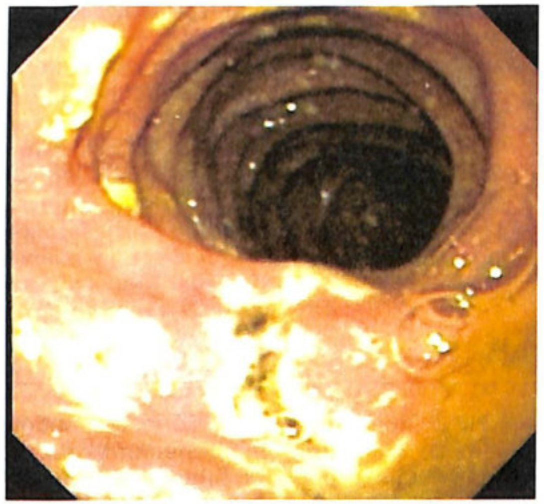
Гастринома (40%)

Инсулинома (20 – 55%)

Нефункционирующая опухоль и опухоль секретирующая панкреатический полипептид (20 – 55%)

Глюкагонома (менее 1%)

ВИПома (менее 5%)



Эндоскопическая картина дистального отдела двенадцатиперстной кишки па-циента с синдромом Золлингера-Эллисона.

Большинство нейроэндокринных опухолей ПЖ секретируют избыточное количество биологически активных веществ. И эти опухоли часто ассоциированы с различными синдромами

- гастринома – синдром Золингера – Эллисона,
- ВИПома – синдром Вернера – Моррисона,
- инсулинома – гипогликемический синдром.

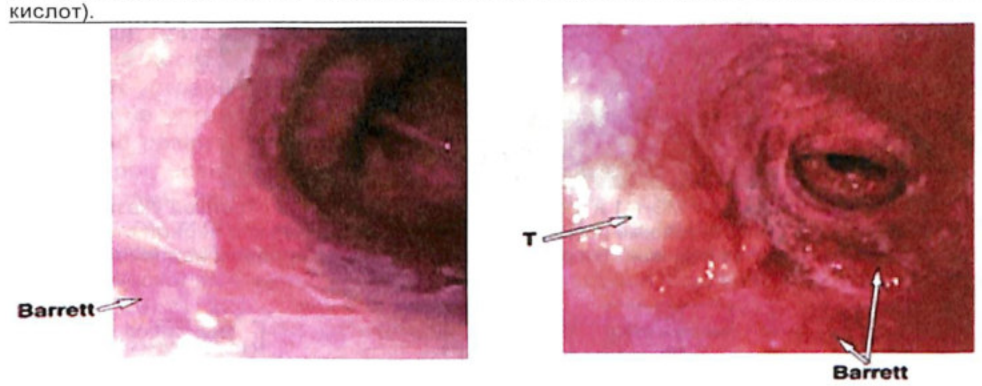
ГАСТРИНОМА
(синдром Золлингера –Эллисона)

Впервые синдром образования множественных пептических язв дистальной части пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкой кишки в результате гиперсекреции гастрина опухолью островкового аппарата поджелудочной железы описан в 1955 г [16]. Опухоли, продуцирующие гастрин, получили название гастрином.25% опухолей связаны с синдромомМЭН–1 [17].

Клиника:

Гастриномы обычно маленького размера, трудно обнаруживаются во время операции. Метастазы в лимфатические узлы и печень встречаются в 75–80% случаев уже на момент диагностики, метастазы в кости в 12%. Четко прослеживается вероятность озлокачествления гастрином в зависимости от размеров первичной опухоли. Если они менее 1 см в диаметре, метастазы в печень наблюдаются в 4%, при диаметре опухоли от 1 до 2,9 см – в 28%, от 3 см и выше – в 61%. Спорадические гастриномы растут медленно, в 34% они бессимптомны [16].

Гипергастринемия обусловливает трофические нарушения в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной и тонкой кишке. У 93% пациентов обнаруживаются пептические язвы, в 36% случаев они множественные. Возникающие при этом осложнения **(перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела) – основная причина летальности.** Другим симптомом гастрином является диарея до 30 раз в сутки, связанная с повреждением слизистой оболочки тонкой кишки, нарушением ее моторики и физиологии (гиперсекрецией гастрина, инактивацией панкреатической липазы, осаждением желчных кислот).



А Б

*Эндоскопическая картина пищевода у двух пациентов с МЭН–1 в ассоциации с синдромом Золлингера-Эллисона. А–*стрелкой указан участок замены нормального плоскоклеточного эпителия метапластическим (данное состояние носит название пищевод Барретта); *Б–*помимо метапластических изменений слизистой оболочки пищевода имеются полиповидные разрастания, а так же аденокарцинома (Т) (по результатам гистологического исследования), которая не связана с синдромом МЭН–1, а является одним из проявлений пищевода Барретта.

Диагностика:

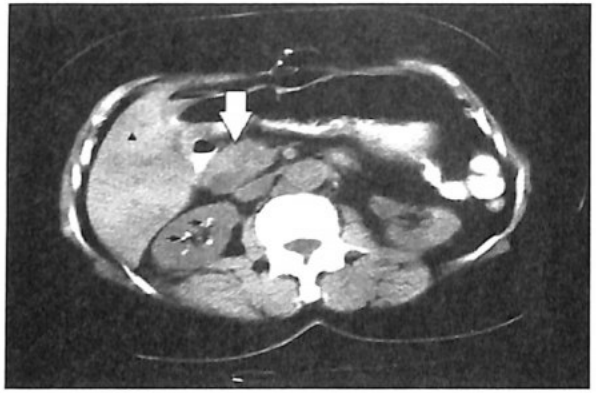
Диагноз гастрином ставится в первую очередь с помощью биохимических исследований. В крови у больных обнаруживаются избыточные количества гастрина. Если pH желудочного сока более 2,5 диагноз гастриномы можно исклю-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

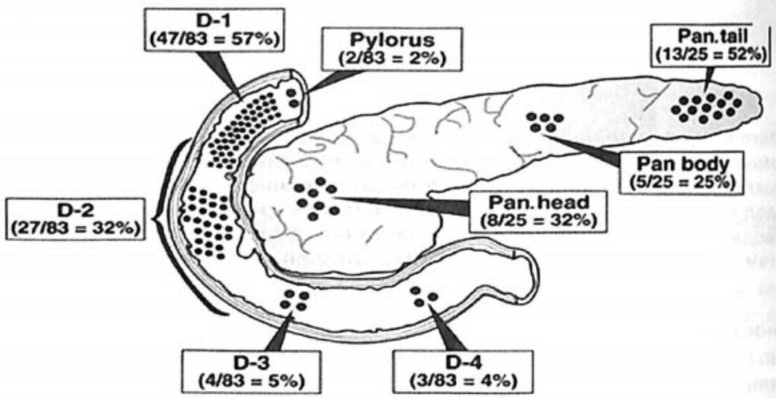
чить. Кроме гастрина, гастриномы экскретируют панкреатический пептид (ПП) в 17–50% случаев, инсулин (20–30%), глюкагон (33%), соматостатин (35%), мотилин (29%), нейротензин (20%), гастрин рилизинг-пептид (10%), хромогранины А, В и С [17].

Для топической диагностики используют:

- эндоскопическое УЗИ
- КТ, МРТ
- Сцинтиграфия с аналогами соматостатина
- селективная абдоминальная ангиография
- забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции различных отделов поджелудочной железы кальцием или другим стимулятором с последующим определением в пробах крови уровня гормона



КТ картина пациента с МЭН–1 и гастриномой. Большой белой стрелкой указано на образование в области головки поджелудочной железы. Маленькой черной стрелкой указано на метастаз в печени. Также видны кальцификаты в правом надпочечнике.



Схематическое изображение распространённости встречаемости гастрином в двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе. В одном из исследований, в котором оценивалась частота встречаемости гастрином в двенадцатиперстной кишке в 83 случаев, самой частой локализацией опухоли явился пилорический отдел двенадцатиперстной кишки (D–1), и по направлению к дистальному отделу кишки частота гастрином уменьшается (D–2; D–3; D–4). В другом исследовании оценивалась частота встречаемости гастрином в поджелудочной железе (n=25), и оказалось, что самой частой локализацией является хвостовая часть поджелудочной железы (Pan. tail).

Лечение:

- Медикаментозное: ингибиторы протонной помпы и антагонисты гистаминовых рецепторов
- Хирургическое: изолированная резекция опухоли или резекция по Уипплу
- Химиотерапия, аналоги соматостатина, эмболизация печеночной артерии.

Хирургический метод способен излечить больных гастриномой. После удаления первичной опухоли 51% пациентов переживают 5 лет [18].

Симптомы, связанные с гиперсекрецией гормонов, исчезают после удаления опухоли. Однако, в большинстве случаев, гастриномы широко метастазируют в печень, лимфатические узлы, кости. При метастазах в печень лишь 30% пациентов доживают до 5 лет [16].

Раньше при СЗЭ в 90% случаев применяли субтотальную гастрэктомию, а в последние десятилетия применение эффективных противоязвенных препаратов позволяет устранить симптомы эндокринной гиперфункции пациентов с гастриномами, но не устраняет саму причину [19]. Это привело к тому, что во всех индустриально развитых странах в последние годы возросла летальность, обусловленная прогрессированием не выявленных гастрином. Риск смерти у пациентов с гастриномами увеличивается при высоком уровне гастрина в сыворотке, крупных размерах опухоли и при ее локализации в ПЖ, при поздней диагностике и наличии метастазов в печень, кости или лимфатические узлы, при развитии у пациентов нескольких гиперфункциональных синдромов, особенно СЗЭ и синдрома Кушинга [20, 21, 22].

ИНСУЛИНОМА

Инсулинома **в 90% случаев является доброкачественной**, поскольку в её основе лежит трансформация специализированных зрелых клеток [23].

Источником других НЭО, таких как гастринома, ВИПома, соматостатинома, является мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Потенциякзлокачественномуростунеоплазмизэтихклетокдостигает 60 – 70% [24].

В 99% случаев возникает в β-клетках поджелудочной железы, очень редко в двенадцатиперстной кишке.

4 – 10% инсулином имеют отношение к синдрому МЭН–1 [25, 26, 27].

Обычно инсулиномы имеют небольшие размеры – не более 2 см, в 90% они носят характер солитарных, в 10% – множественных [16].

Клиника:

Триада Уиппла:

- Симптомы гипогликемии натощак и при нагрузках

- Уровень глюкозы крови менее 2,2 ммоль/л во время приступа
- Исчезновение симптомов при принятии сахара

Адренергические симптомы:

- тахикардия, мидриаз;
- беспокойство, агрессивность;
- дрожь, холодный пот, парестезии;
- тошнота, сильный голод, гиперсаливация;
- диарея, обильное мочеиспускание.

Нейрогликопенические симптомы:

- астения, снижение концентрации внимания, головная боль;
- чувство страха, спутанность, дезориентация, галлюцинации;
- речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия;
- нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кома.

Ожирение



Фото 30-летнего пациента с инсулиномой в рамках синдрома МЭН–1 [29]. Практически на всем туловище (в большей степени в подмышечных и паховых областях, внизу живота) множественные, различные по величине папилломатозные разрастания. В толще кожи в области верхнего плечевого пояса имеются множественные белесоватые уплотнения (липомы). Ожирение вызвано гиперинсулинемией.

Диагностика:

Биохимическая:

– тест с 72 часовым голоданием

– определение уровня

- Инсулина
- С-пептида,
- Проинсулина

Таблица 10.3

Референсные значения уровней инсулина и С-пептида [13]

Показатель	Среда	Возраст	Обычные единицы	Коэфициент пересчёта	Единицы СИ	Примечание
Инсулин	Сыворотка	Все возраста (натощак)	0,2–0,8 нг/мл	172,1	34, 4–137, 6 пмоль/л	Центрифугировать с охлаждением. Хранить при –20°С
С-пептид	Сыворотка	Все возраста (натощак)	0,8–3,1 нг/мл	0,331	0, 26–1,03 нмоль/л	Сыворотку хранить при –20°С. При комнатной температуре пептид стабилен 1 день, а при –20°С – 1 неделю.

Следует не забывать об определении концентрации проинсулина, т.к. часто наблюдаются состояния при которых имеются нормальные концентрации С-пептида и инсулина, но высокие значения проинсулина.

Топическая:

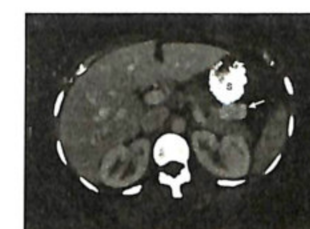
- ангиография
- КТ, МРТ, УЗИ
- катетеризация портальной вены с цельюопределения уровня иммунореактивного инсулина в венах различных отделов ПЖ

Ангиографическая диагностика инсулином основана на гиперваскуляризации этих новообразований и их метастазов.

В редких случаях опухоль удаётся визуализировать с помощью КТ или МРТ. УЗИ выявляет только очень крупные солидные инсулиномы. Эхография в диагностике инсулином широкого распространения не получила из-за избыточной массы тела пациентов, поскольку жировая клетчатка является значительным препятствием для ультразвуковой волны. Однако метод полезен при интраоперационной локализации новообразований.



Эндоскопическая ультрасонограмма пациента с инсулиномой. Гипоэхогенное образование видно в области тела поджелудочной железы спереди от селезеночной вены (SV).



КТ снимок с контрастированием, стрелка указывает на инсулиному в хвостовой части поджелудочной железы (Р) позади желудка (S).

В последнее время предложен способ катетеризации портальной вены с целью определения уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) в венах различных отделов поджелудочной железы. По его максимальному значению можно судить о локализации функционирующего новообразования.

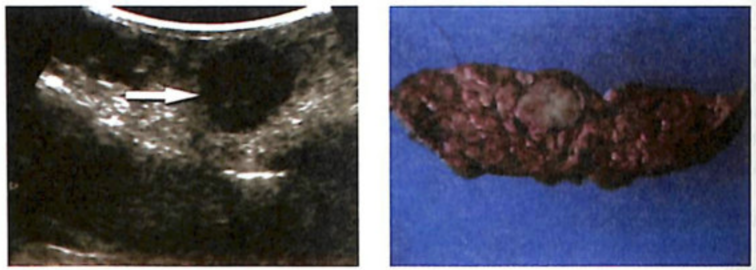
Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение:

Хирургическое лечение является наиболее оптимальным методом лечения, используется энуклеация единичной опухоли или частичная панкреатоэктомия. Следует принимать во внимание, что во время операции следует использовать мониторинг уровней инсулина/глюкозы, что может помочь интраоперационно оценить успешность удаления инсулиномы.

Исход операции улучшает использование эндоскопического УЗИ, МРТ, КТ, ангиография чревного ствола, селективная внутриартериальная стимуляция с забором крови из печеночной вены, внутриоперационная прямая ультрасонография.

При метастазировании используют химиотерапию (стрептозотоцин, 5-фторурацил, доксорубицин) и эмболизацию печеночной артерии.



Интраоперационное изображение инсулиномы и макропрепарат после частичной панкреатоэктомии

ГЛЮКАГОНОМА (синдром Маллисона)

Глюкагономы в 100% случаев возникают в α-клетках поджелудочной железы, в хвосте (50–80% случаев), в головке (в 22%), теле (в 14%). С синдромом МЭН–1 связано 5–17% заболевших. Глюкагономы в 80% случаев злокачественные, метастазируют в печень в 90% случаев, в лимфатические узлы – в 30% [16].

Связь симптоматики глюкагоном с выработкой глюкагона установлена в 1974 г. Уровень глюкагона в крови больного превышает норму в 10 раз (таблица 4). Глюкагон стимулирует распад гликогена, глюконеогенез, кетогенез, секрецию инсулина, липолиз, тормозит желудочную и поджелудочную секреции.

Таблица 10.4

Референсные значения уровня глюкагона [13]

Показатель	Среда	Возраст	Обычные единицы	Коэфициент пересчёта	Единицы СИ	Примечание
Глюкагон	Плазма	Взрослые	менее 60 пг/мл	0,287	менее 17, 2 пмоль/л	Центрифугировать с охлаждением. Хранить в пластиковой пробирке с 0,5 мл апротинина (10000 KIU/мл) при –20°С. Кровь брать после ночного голодания.

Клиническими проявлениями синдрома являются: потеря массы тела (70–80%), диабет (75%), дерматит (65–80%), стоматит (30–40%), диарея (15–30%). Нередкими проявлениями заболевания являются психические расстройства, тромбозы и тромбоэмболии. Первичные опухоли на момент диагностики достигают

крупных размеров – от 5 до 10 см, в 80% случаев имеются отдаленные метастазы в печень [16].



65-летняя пациентка с глюкагономой, ассоциированной с МЭН–1 [28]. На фото (А) видна обширная эритема, эрозии и корочки. В и С – интенсивная эритема с корочками и эрозиями в промежности.

Для синдрома глюкагономы (синдром Маллисона) характерны некротическая мигрирующая эритема, глоссит, хейлит, анемия, снижение массы тела, депрессия и венозный тромбоз.



D – глоссит.

Лечение:

Методом выбора лечения является хирургический способ. Хотя, лечение может быть затруднено, поскольку 50–80% пациентов имеют метастазы ко времени постановки диагноза. Для медикаментозной терапии у пациентов с метастазами могут быть использованы аналоги соматостатина (октреотид или ланреотид) или химиотерапия с стрептозотоцином и 5-фторурацилом или эмболизация печеночной артерии.

ВИПома (синдром Вернера –Моррисона)

Синдром МЭН–1 диагностируется лишь у 6% больных с ВИПомами.

Опухоли получили такое название из-за секреции вазоактивного интестинального пептида (ВИП). Впервые синдром описан в 1958 г. ВИПомы в 70–80% случаев возникают в поджелудочной железе (в 75% случаев в ее хвостовой части), в 10–20% – в надпочечниках, нервных ганглиях, тонкой кишке, средостении, легких. Панкреатические випомы почти всегда злокачественные (в 80% метастазируют в печень), экстрапанкреатические –доброкачественны.

ВИП приводит к развитию тяжелых, изнуряющих поносов, получивших название эндокринной холеры. Хронические поносы приводят к обезвоживанию, потере электролитов, тетанусу, судорогам, кардиальным изменениям. Из-за развития гипокалиемии возможна внезапная смерть. Кроме ВИП, в сыворотке часто обнаруживается его предшественник PHM27 (пептид гистидин, метионин). Другими симптомами ВИПом являются эритема кожи головы и туловища, гиперкальциемия, в 41% случаев гипохлоргидрия, гипергликемия [30].

Лечение:

Используется хирургический способ лечения. Но при неоперабельных опухолях и метастазах возможно использование аналогов соматостатина (октреотид

или ланреотид) или химиотерапия с стрептозотоцином и 5-фторурацилом, кортикостероидов, эндометацина, метоклопрамида и эмбализации печеночной артерии.

НЕФУНКЦИОНИРУЮЩИЕ ОПУХОЛИ

Это наиболее сложная для постановки диагноза группа НЭО поджелудочной железы. Они часто имеют ангиоматозное строение, и установить их нейроэндокринную дифференцировку часто удается только по положительной реакции мембраны опухолевых клеток с CD56 (маркер молекул нейроадгезии), в то время как реакция с другими нейроэндокринными маркерами – синаптофизином (маркер мелких везикул с нейротрансмиттерами) и хромогранином А (маркер специфических эндокринных гранул) может быть очень слабой или отрицательной. Применение нескольких маркеров нейроэндокринной дифференцировки позволяет практически в 100% случаев поставить правильный диагноз НФО [25, 31].

ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

Клинические проявления и диагностика:

Опухоли гипофиза у пациентов с МЭН–1 встречаются в 30–40% случаев. Средний возраст встречаемости опухолей гипофиза составляет 38 лет (15 лет). Аденомы гипофиза при МЭН–1 встречаются чаще у женщин, и чаще представлены макроаденомами (более 1см в диаметре). Более того, треть опухолей гипофиза гистологически характеризуются инвазией в окружающие нормальные ткани. Хотя, гистологических отличий от опухолей гипофиза без синдрома МЭН–1 не обнаружено. Несмотря на большие размеры опухолей, более агрессивное течение и сниженный ответ на проводимую терапию у пациентов с МЭН–1 не зарегистрировано увеличение количества рака гипофиза. Примерно 60% МЭН-1-ассоциированных опухолей гипофиза секретируют пролактин, менее 25% – гормон роста, 5% – АКТГ.

В 15% случаев первой манифистацией синдрома МЭН–1 является пролактинома. Соматотропиномы встречаются чаще у пациентов старше 40 лет. 3% пациентов с опухолями аденогипофиза имеют МЭН–1. Клинические признаки этих опухолей у пациентов с МЭН–1 схожи с проявлениями спорадических опухолей гипофиза без МЭН–1. Так, пациенты с гиперпролактинемией имеют аменорею, бесплодие, галакторею (женщины), а также импотенцию и бесплодность (мужчины) или имеют акромегалию, или болезнь Кушинга. Опухолевая ткань может сдавливать окружающие структуры и приводить к нарушению зрения и/или гипопитуитаризму. Пациенты, имеющие мутацию гена МЭН–1, а также лица с высоким риском развития опухолей гипофиза должны периодически проводить биохимический мониторинг: уровень пролактина и ИФР–1, а так же МРТ гипофиза (таблица 2).

Лечение:

Для лечения опухолей гипофиза у пациентов с МЭН–1 используют такие же методы как у пациентов с соответствующими опухолями без МЭН–1, которые включают медикаментозную терапию (Бромокриптин или Каберголин при пролактиноме, Октреотид или Ланреотид при соматотропиноме) или селективная транссфеноидальная аденомектомия с радиотерапией, оставшейся опухолевой ткани. Опухоли гипофиза у пациентов с МЭН–1 более агрессивны и менее чувствительны к медикаментозному и хирургическому лечению (успешность лечения при МЭН–1/без МЭН–1: 42%/90%). В одном исследовании, в котором проводилась оценка эффективности медикаментозного лечения пролактином, из 85 пролактином при МЭН–1 только у 47% пациентов удалось нормализовать плазменную концентрацию пролактина. Поэтому более эффективным способом лечения при МЭН–1 аденом гипофиза является операция.

АССОЦИИРОВАННЫЕ ОПУХОЛИ.

Основными опухолями у пациентов с МЭН–1 являются опухоли паращитовидных желез, поджелудочной железы, аденогипофиза. Также могут быть следующие опухоли: карциноиды, опухоли коры надпочечников, ангиофибромы лица, коллагеномы, опухоли щитовидной железы, липомы, а также менингиомы.

Карциноидные опухоли

Клинические проявления и диагностика:

Карциноидные опухоли встречаются более чем в 3% случаев при МЭН–1. Карциноидные опухоли могут находиться в бронхах, желудке или кишечнике, поджелудочной железе или в тимусе. Карциноиды бронхов больше характерны для женщин (соотношение мужчины/женщины, 1:4). Но карциноид тимуса больше свойственен для мужчин (соотношение мужчины/женщины, 20:1), причем повышенный риск отмечен у курильщиков. Карциноид при МЭН–1 имеет агрессивное течение. Наличие у пациентов с МЭН–1 карциноидов тимуса ассоциируется с значительно высоким риском смертности. Во время постановки диагноза большинство пациентов асимптомны и не имеют клинических признаков карциноидного синдрома. Важен факт, что у пациентов с карциноидом тимуса или бронхов отсутствуют биохимические отклонения (например, плазменный уровень хромогранина А). Оптимальный метод скрининга не определен. Чувствительными методами для определения опухолей тимуса и бронхов являются МРТ и КТ, но следует учитывать, что КТ исследование даёт высокую дозу радиационной нагрузки. Возможно использование сцинтиграфии с октреотидом, но на сегодняшний день для этого метода недостаточно доказательств для использования его в качестве рутинного исследования. В настоящее время рекомендуется проводить КТ или МРТ каждые 1–2 года для раннего обнаружения опухолей бронхов и тимуса. Карциноид желудка II типа из энтерохромаффиинноподобных клеток (ECL – enterochromaffin-like) ассоциируется с МЭН–1 и СЗЭ, может быть обнаружен как инциденталома во время эндоскопии желудка по поводу диспептических проявлений у пациентов с МЭН–1. Эти опухли обнаруживаются до 70% случаев у пациентов с МЭН–1 и чаще всего они множественны с размерами менее 1,5 см.

Лечение:

Метод выбора – хирургическое лечение, при операбельных опухолях. При неоперабельных опухолях и метастазах применяют радиотерапию или химиотерапию (цисплатин, этопозид). Аналоги соматостатина (октреотид или ланреотид) могут уменьшать симптомы и способствовать регрессу опухолей.

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Карциноидные опухоли были впервые описаны более 100 лет назад O.Lubarsch, который на секционном материале обнаружил в дистальном отделе тощей кишки множественные подслизистые образования. Впервые термин «karzinoide» был предложен С.Оберндорфом в 1907 г. для описания сходных между собой опухолей, морфологически напоминающих аденокарциному, но характеризующихся более торпидным течением. Карциноидные опухоли могут возникать в различных органах, однако, наиболее часто встречаются в органах ЖКТ, легких и бронхах.

Биологические особенности карциноидных опухолей

Карциноидные опухоли происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы, возникающей из клеток нервного гребешка в период эмбриогенеза и

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

мигрирующих в различные органы. При исследовании с использованием электронной микроскопии клетки карциноидной опухоли содержат специфические нейросекреторные гранулы, содержащие широкий спектр гормонов и биогенных аминов различной тканевой принадлежности. Наиболее частым и значимым гормоном, секретируемым клетками карциноидов, является серотонин [5-гидрокситриптамин] – производное 5-гидрокситриптофана путем декарбоксилирования последнего [32]. Впоследствии серотонин метаболизируется с участием фермента моноаминоксидазы с образованием 5-гидроксииндолуксусной кислоты, выделяемой с мочой (определяемый маркер серотониновых кризов). Помимо серотонина, карциноидные опухоли синтезируют широкий спектр гормонов АКТГ, гистамин, допамин, субстанция Р, нейротензин, простагландины и калликреин.

Классификация карциноидных опухолей

С учетом предложения E.D.Williams и M.Sanders [Williams E.D., Sandes M. The classification of carcinoid tumours // Lancet. – 1963.], карциноидные опухоли традиционно различаются по отделу первичной кишки, из которой возникла неоплазия.

Проксимальный тип опухолей относится к карциноиду легкого, бронхов, желудка, поджелудочной железы. Особенностью этого типа карциноидов является отсутствие или низкая секреторная активность, не сопровождающаяся развернутой картиной карциноидного синдрома. Только данный тип характерен для МЭН–1.

Медио-кишечный тип локализуется в области тонкой и проксимальных отделов толстой кишки, включая аппендикс.

Дистально-кишечный тип характеризуется локализацией в дистальных отделах сигмовидной кишки и в прямой кишке.

Карциноидные опухоли легких

Источником опухолевого роста являются нейроэндокринные клетки Кульчицкого, локализованные в слизистой оболочке бронхиального дерева. Эти клетки по современным представлениям относятся к диффузной нейроэндокринной системе. Более 60% опухолей имеют центральную локализацию (доступны при бронхоскопии), тогда как менее 30% локализуется в паренхиме легких. Симптомы заболевания, как правило, появляются за много лет до диагностики опухоли, причем, у более 30% пациентов протекают бессимптомно, а заболевание выявляется случайно при профилактическом обследовании. При центральной локализации поражения симптомы могут напоминать бронхообструктивный синдром и даже бронхиальную астму. Часто встречается сухой непродуктивный кашель, однако нарастание бронхообструкции может сопровождаться развитием рецидивирующих пневмоний, ателектаза доли или легкого и даже кровохарканьем. Карциноидный синдром (приливы, этапное изменение окраски кожных покровов, бронхоспазм, диарея, схваткообразные боли, карциноидные сердечные пороки и т.д.) встречается приблизительно в 2% случаев и не характерен для карциноидных опухолей при МЭН–1. Причем появление этих симптомов может свидетельствовать о появлении отдаленных метастазов опухоли (наиболее часто в печень), либо сопровождать пункционную биопсию опухоли или индукционный наркоз перед хирургическим вмешательством.

Лечение карциноидных опухолей легкого

Методом выбора в лечении карциноидных опухолей легких является хирургический. Для типичных карциноидных опухолей операцией выбора является анатомическая резекция в объеме сегментэктомии или лобэктомии с сохранением незаинтересованной паренхимы легкого.

Вмешательства такого объема сопровождаются крайне низкой частотой локального рецидива в сочетании с хорошими отдаленными результатами. При центральной локализации опухоли в главном или долевом бронхе возможно выполнение резекции бронха (бронхопластическая лобэктомия) с формированием межбронхиального анастомоза. В некоторых случаях, особенно в случае типичного карциноида при условии центральной локализации, возможно выполнение бронхотомии с резекцией основания опухоли в пределах здоровых тканей. Такая тактика определяется низкой частотой локального рецидива опухоли, даже в случаях оставления клеток по линии резекции. Таким образом,

хирургическое лечение бронхолегочного карциноида основано на трех основных принципах:

полное удаление опухоли в пределах здоровых тканей;

максимальное сохранение не вовлеченной паренхимы легкого;

выполнение ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекции.

Учитывая низкую чувствительность опухоли к химио и лучевой терапии, а также их сочетанию, обязательным условием вмешательства является выполнение радикальной операции без оставления резидуальной опухоли.

Лекарственное лечение

При наличии клинически значимых появлений карциноидных опухолей, что в случае бронхолегочной локализации бывает крайне редко, проводят лекарственную коррекцию с хорошим симптоматическим эффектом. В случае диареи проводят терапию лоперамидом, препаратами кодеина или вытяжками из опия. В случае развития бронхоспазмов или симптоматической бронхиальной астмы используют бронхолитики, предпочтительно ингаляторы с βадреномиметиками. Однако наиболее эффективным препаратом является аналог соматостатина – октреотид (сандостатин). Этот препарат с высокой эффективностью контролирует симптомы в виде приливов, диареи и астматических приступов, а также при карциноидных опухолях, сопровождающихся синдромом Кушинга [33]. Октреотид может использоваться с профилактической целью при хирургических вмешательствах по поводу карциноидных опухолей. В сочетании с интерфероном-α октреотид может использоваться для лечения диссеминированных карциноидных опухолей – описана стабилизация и даже регрессия опухолевых очагов при проведении комбинированной терапии [34].

Карциноидные опухоли тимуса

Карциноидные опухоли тимуса впервые были выделены из группы тимом лишь в 1992 году.

Как и в случае с карциноидными опухолями легкого, они имеют нейроэндокринное происхождение из проксимальных отделов первичной кишки, поэтому практически не сопровождаются развитием карциноидного синдрома, столь характерного для опухолей из медиальных отделов первичной кишки.

Карциноидные опухоли тимуса наиболее часто выявляются при профилактическом обследовании. В случаях симптомного течения наиболее часто клиницист сталкивается с неспецифическими проявлениями: болью в грудной клетке, отдышкой и болью в надплечьях. Часто присоединяются неспецифические симптомы воспаления: слабость, лихорадка, ночные и профузные поты. Иногда у пациентов встречаются специфические эндокринологические симптомы, в первую очередь синдром Кушинга.

С учетом течения карциноидных опухолей тимуса на основании наибольшего обобщенного опыта крупной клиники MayoW.R. Wick и соавт. [35] выделили три типа течения:

1) течение заболевания с повышением уровня АКТГ и развитием синдрома Кушинга;

2) течение заболевания с проявлениями синдрома МЭН–1, сочетающегося с гиперпаратиреоидизмом и опухолью поджелудочной железы;

3) асимптоматическое течение.

Методом выбора в лечении карциноидных опухолей тимуса является хирургический. Как и при других локализациях опухоли, прогностическую значимость имеет радикальность выполненного вмешательства в сочетании с распространенностью процесса на момент лечения и характеристиками самой опухоли. Лучевая и химиотерапия самостоятельного значения в лечении заболевания не имеют и используются либо с адъювантной или дополнительной целью либо для симптоматического воздействия на неудалимую или рецидивную опухоль в случае противопоказаний к хирургическому лечению.

Заключение

Карциноидные опухоли бронхолегочной локализации – это медленнорастущие опухоли, характеризующиеся достаточно хорошим прогнозом, даже в случае наличия регионарных лимфогенных метастазов, при условии адекватного хирургического лечения. Адекватный характер хирургического лечения при условии хорошего локального контроля способен максимально улучшить прогноз течения заболевания и удлинить ремиссию. Методом выбора в лечении опухолей нейроэндокринного происхождения является по большей части хирургический, однако, в случае системой распространенности заболевания повышается роль консервативного лечения с применением широкого спектра препаратов, в том числе α-интерферона и октреотида, как с лечебной, так и с симптоматической целью.

Отдельную группу представляют карциноидные опухоли тимуса, характеризующиеся неблагоприятным прогнозом течения заболевания, даже в случае хирургического лечения.

ОПУХОЛИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Клинические проявления и диагностика:

Бессимптомные опухоли коры надпочечников у пациентов с МЭН–1 обнаруживаются в 20–73% случаев, и зависит от визуализирующих методов исследования. Эти опухоли могут быть представлены аденомой, гиперплазией, кистами или карциномой, но эти проявления являются нефункционирующими. Менее 10% пациентов имеют гормональную гиперсекрецию, которая чаще представлена гиперальдостеронизмом и АКТГ-зависимым синдромом Кушинга. Гиперандрогенемия часто ассоциируется с адренокортикальной карциномой. Редко с МЭН–1 ассоциируется феохромоцитома. Биохимические исследования (ренин плазмы, концентрация альдостерона, малая дексаметазоновая проба, катехоламины мочи и /или метанефрины) могут быть использованы при соответствующих симптомах функционирующих опухолей коры надпочечников, а также при размере опухолей более чем 1 см. Примерно в 1% случаев при МЭН–1 наблюдается адренокортикальная карцинома. Но этот процент достигает 13% у пациентов с МЭН–1 при

опухолях размером более 1 см. Поэтому считается важным применение ежегодного скрининга визуализирующими методами исследования.

Лечение:

Нет окончательного решения в отношении нефункционирующих опухолей коры надпочечников, ассоциированных с МЭН–1, поскольку нефункционирующие опухоли надпочечников являются доброкачественными. Риск озлокачествления повышается при размерах опухоли более чем 4 см в диаметре, хотя адренокортикальная карцинома характерна для опухолей размером менее 4 см. Рекомендуется проводить хирургическое лечение опухолей надпочечников при: размеры более 4 см в диаметре, при атипичных радиологических признаках даже при размерах менее 4 см в диаметре, либо показывающий значительный рост в течение 6 месяцев. Лечение функционирующих опухолей надпочечников у пациентов с МЭН–1 такое же как у пациентов без МЭН–1.

КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЭН–1

Липомы:

Подкожные липомы встречаются более чем в 33% пациентов с МЭН–1 и чаще множественны. Возможно обнаружение липом в висцеральных, плевральных или ретроперитониальных областях. Чаще всего используют хирургический метод лечения для ликвидации косметического дефекта.

Ангиофибромы лица и коллагеномы:

Разные исследования показывату различную частоту встречаемости данных опухолей. Ангиофибромы лица встречаются в 22 – 88% случаев, а коллагеномы в 0 – 72%. Данные признаки можно использовать в качестве пресимптомной диагностики пациентов с МЭН–1 и их родственников. Лечение данных опухолей не требуется.

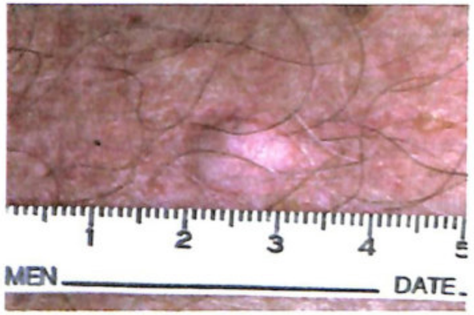


27-летний мужчина имеющий телеангиоэктазии и красные папулы на носу и верхней губе [36]. Гистологическое исследование одной из этих образований показало ангиофиброму. Так же этот пациент имеет папулы на деснах, гиперпаратиреоз и положительный семейный анамнез по МЭН–1.

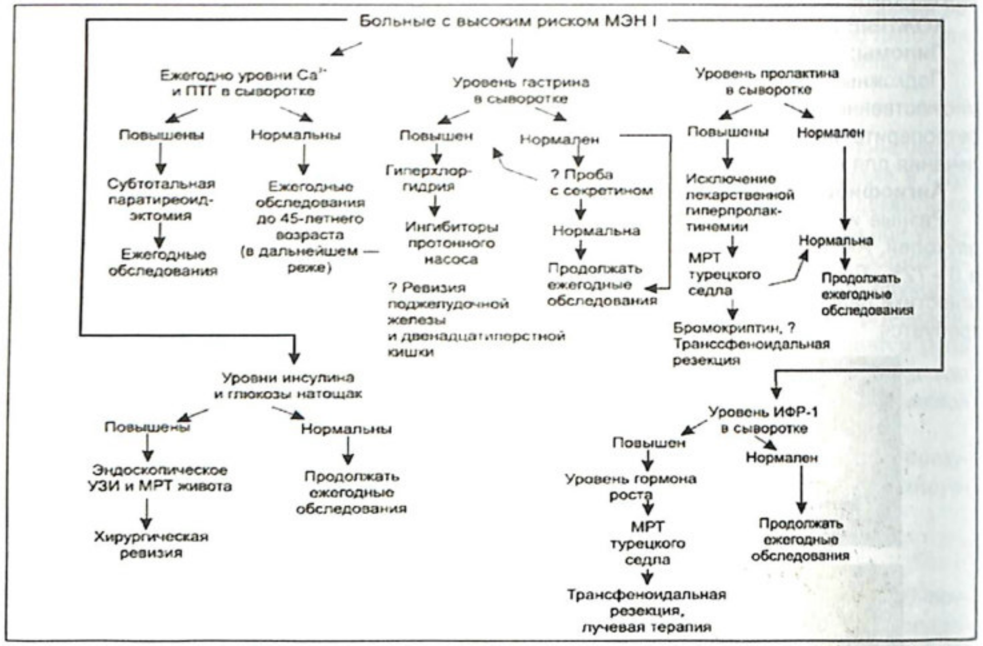


30-летняя женщина с ангиофибромами лица. У данной пациентки так же обнаружен ПГПТ и пролактинома в рамках синдрома МЭН–1 [37].

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



Плечо 65-летнего мужчины, у которого имеются твердые, телесноокрашенные или слегка гипопигментированные папулы [36]. По результатам биопсии – коллагенома. Так же у этого пациента имеется гиперпаратиреоз и синдром Золлингера – Эллисона.



Алгоритм обследования и ведения больных с высоким риском генетического дефекта (например, при наличии МЭН I у ближайших родственников). Если есть возможность провести генетический анализ, то обследуют только носителей мутаций MEN1. Диагностику опухолей поджелудочной железы (например, инсулиномы) или гипофиза (например, соматотропиномы) проводят лишь при наличии соответствующих проявлений у родственников или самого больного [38]

ЛИТЕРАТУРА

1. В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, М.А. Маканин Нейроэндокринные опухоли – 2010
2. Вагапова Г.Р., Михайлов И.М. Применение магнитно-резонансной томографии в диагностике заболеваний щитовидной железы // Медицинская визуализация. 2006. № 3. С. 15–19.

3. Гуревич Л.Е. Иммуногистохимическая диагностика опухолей поджелудочной железы // Иммуногистохимическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.Т. Райхлина, С.В. Петрова. Гл. 7. – Казань, 2004. – С. 76_92.
4. Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В. Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2006. № 1. С. 29–43.
5. Зарубина Н.А. Заболевания околощитовидных желез //Клиническое руководство по эндокринологии / Под ред.Н.Т. Стариковой. СПб.: Питер, 2002. С. 182–207.
6. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология – 2005 – т.6 – №4.
7. Ипполитов Л.И., Егоров А.В., Васильевидр И.А.. Опыт диагностики и лечения гиперпаратиреоидного синдрома в клинике факультетской хирургии им. Н.Н. Бурденко ММА им. И.М. Сеченова //Современные аспекты хирургической эндокринологии – Челябинск, 2010. – С. 131–134.
8. Казанцева И.А., Л.Е.Гуревич Роль полипотентных клеток в развитии опухолей поджелудочной железы // Арх. пат.в печати.
9. Котова И.В., Калинин А.П. Первичный гиперпаратиреоз и синдром множественных эндокринных неоплазий // Проблемы эндокринологии. – 2003. – №3. – С. 3739.
10. Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. – М. : Медицина, 2001.
11. Латкина Н.В., Лысенко М.А., Иловойская И.А.и др. Синдром множественных эндокринных неоплазий 1 типа // Эндокринная хирургия. – 2007. –№1. – С. 43–46.
12. Паньків В.И. Множественная эндокринная неоплазия //Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев
13. Рожинская Л.Я. Заболевания околощитовидных желез //Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина, 2000. С. 397–432.
14. Щетинин В.В., Ионова Е.А., Попович О.М. Роль комплексного ультразвукового исследования при хирургическом лечении узловой патологии щитовидной железы // Медицинская визуализация. 2006. № 3. С. 21–30.
15. David G. Gardner, Shoback D. // Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology 9th edition
16. Deshpande V. et al. Ductulo-insular pancreatic endocrine neoplasms: clinicopathologic analysis of a unique subtype of pancreatic endocrine neoplasms //The American journal of surgical pathology. – 2003. – Т. 27. – №. 4. – С. 461–468.
17. Dreijerink, K.M., Hoppener, J.W., Timmers, H.M. et al. // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 2. № 10. – P. 562–5670.
18. Ellison E. C., Sparks J. Zollinger-Ellison syndrome in the era of effective acid suppression: are we unknowingly growing tumors? //The American journal of surgery. – 2003. – Т. 186. – №. 3. – С. 245–248.
19. Erdas E. et al. Functioning glucagonoma associated with primary hyperparathyroidism: multiple endocrine neoplasia type 1 or incidental association? //BMC cancer. – 2012. – Т. 12. – №. 1. – С. 614.
20. Gregor M. Therapeutic principles in the management of metastasising carcinoid tumors: drugs for symptomatic treatment //Digestion. – 1994. – Т. 55. – №. Suppl. 3. – С. 60–63.
21. Guo S. S., Sawicki M. P. Molecular and genetic mechanisms of tumorigenesis in multiple endocrine neoplasia type–1 //Molecular Endocrinology. – 2001. – Т. 15. – №. 10. – С. 1653–1664.
22. Kaltsas G. A., Besser G. M., Grossman A. B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors //Endocrine reviews. – 2004. – Т. 25. – №. 3. – С. 458–511.

23. Klöppel G., Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract //Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. – 2005. – Т. 19. – №. 4. – С. 507–517.
24. Kloppel G., Schroder S., Heitz P.U. Histopathology and immunopathology of pancreatic endocrine tumors // Endocrine tumors of the pancreas: recent advances in research and management / Mignon M., Jensen R.T. eds. – Basel: S. Karger, 1995. – P. 120.
25. Kulke M. H., Mayer R. J. Carcinoid tumors //New England Journal of Medicine. – 1999. – Т. 340. – №. 11. – С. 858–868.
26. Leotlela P. D. et al. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours //Endocrine-related cancer. – 2003. – Т. 10. – №. 4. – С. 437–450.
27. Madeira I. et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area //Gut. – 1998. – Т. 43. – №. 3. – С. 422–427.
28. Madeira I. et al. Prognostic factors in patients with endocrine tumours of the duodenopancreatic area //Gut. – 1998. – Т. 43. – №. 3. – С. 422–427.
29. Marini F. et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 //Orphanet journal of rare diseases. – 2006. – Т. 1. – №. 1. – С. 1.
30. Metz D. C. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors //Seminars in gastrointestinal disease. – 1995. – Т. 6. – №. 2. – С. 67–78.
31. Norton J. A. et al. Surgery to cure the Zollinger–Ellison syndrome //New England Journal of Medicine. – 1999. – Т. 341. – №. 9. – С. 635–644.
32. Rindi G., Capella C., Solcia E.Pathobiology and classification of digestive endocrine numors. // Recent Advances in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease and Digestive Endocrine Tumors / Mignon M., Cojombel J.F., eds. – Montrouge: John Libbey Eurotext, 1999. – P. 177–191
33. Santangelo W. C. et al. VIPoma syndrome: effect of a synthetic somatostatin analogue // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 1986. – Т. 21. – №. sup119. – С. 187–190.
34. Thakker R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2012. – Т. 97. – №. 9. – С. 2990–3011.
35. Vashi N. et al. Angiofibromas in multiple endocrine neoplasia type 1 //Dermatology online journal. – 2012. – Т. 18. – №. 12.
36. Veenhof C. H. N. et al. A dose-escalation study of recombinant interferon-alpha in patients with a metastatic carcinoid tumour //European Journal of Cancer. – 1992. – Т. 28. – №. 1. – С. 75–78.
37. Wick M. R. et al. Carcinoid tumor of the thymus: a clinicopathologic report of seven cases with a review of the literature //Mayo Clinic Proceedings. – 1980. – Т. 55. – №. 4. – С. 246–254.

Глава 11. ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

11.1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА

Рост ребенка – генетически запрограммированный процесс увеличения линейных и объемных размеров организма при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды, составляет одну из основных характеристик детского возраста.

В биологическом смысле рост организма начинается с деления клетки и заканчивается в момент гибели последней. Условно рост человека может быть разделен на 4 периода: пренатальный, младенчество, детство и пубертат:

1. Пренатальный период характеризуется наиболее высокими темпами роста – до2,5 см/нед, к рождению скорость замедляется до 5 мм/нед. Высокая скорость роста определяется доступностью питательных веществ, а также вероятно паракринными и аутокринными эффектами ростовых факторов и связывающих белков. Поэтому дети с врожденной недостаточностью СТГ имеют нормальную длину тела при рождении.
2. Период младенчества – на первом году жизни скорость составляет 25 см/год, постепенно снижается до 10–12 см. В этот период большое влияние на рост ребенка оказывают тиреоидные гормоны, играющие важную роль в регуляции синтеза и секреции СТГ, а также влияющие непосредственно на пролиферацию и созревание эпифизарных хондроцитов. Поэтому дети с врожденным гипотиреозом без лечения остаются низкорослыми навсегда.
3. Период детства – в этот период до начала пубертата ГР – практически единственный фактор, влияющий на рост. Скорость роста у мальчиков и у девочек практически идентична. Приблизительно в 6–8 лет у большинства детей происходит незначительное ускорение роста – «детский ростовой скачок», – что предположительно связано с усилением секреции надпочечниковых андрогенов.
4. Пубертатный период – половые гормоны оказывают значительное влияние на секрецию гормона роста. У девочек период начинается в среднем в 11 лет со скоростью 8, 5 см/год, у мальчиков на 2 года позже – в 13 лет со скоростью 9, 5 см/год. Это обстоятельство объясняет различие роста между мужчиной и женщиной в среднем на 12,5 см/год. В этот период среднесуточная концентрация ГР в 3 раза выше допубертатного уровня.

Генетическая программа роста реализуется через гуморальную эндокринную систему, включающую все известные гормоны (тиреоидные, инсулин, кальций-регулирующие, надпочечниковые, половые), но особенное значение имеет гипоталамо-гипофизарная регуляция роста, центральным звеном которой является соматотропин (СТГ) или гормон роста (ГР). Ген, контролирующий синтез СТГ,

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

обозначаемый как «СТГ1», локализован на длинном плече 17-й хромосомы (17 q22-q24). Ген «СТГ1» кодирует аминокислотную последовательность прогормона, который в результате протеолиза превращается в активные формы ГР. Синтез и секреция ГР осуществляется соматотрофами, наиболее многочисленными клетками аденогипофиза (АГ) (составляют 50% массы этой железы). Соматотрофы обнаруживаются преимущественно в латеральных отделах гипофиза; характеризуются множественными округлыми секреторными гранулами, общее количество ГР в аденогипофизе достигает 5–10 мг. Синтезируемый в АГ ГР поступает в кровяное русло эпизодически, в виде секреторных пиков. Продолжительность секреторного «импульса» варьирует от 2 до 6 часов, а амплитуда при этом достигает 5–20 нг/мл. Пульсирующий характер секреции ГР соматотрофами аденогипофиза определяется взаимодействием двух гипоталамических пептидов ГР-Рилизинг Гормона (ГР-РГ) и ингибирующего фактора (соматостатина). Количество СТГ, секретируемого у здоровых детей, зависит от пола, возраста, стадии полового развития и колеблется от 0,02 до 0,06 МЕ/кг в сутки.

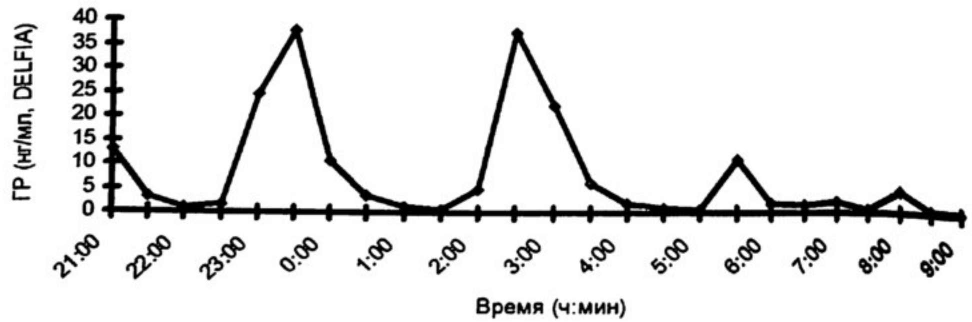


Рис. 11.1.1. Ритм спонтанной секреции ГР.

Регуляция уровня ГР в крови представлена несколькими механизмами отрицательной обратной связи. ГР ауторегулирует свою собственную секрецию посредством отрицательной обратной связи исключительно на уровне гипоталамуса. ГР оказывает на гипоталамус прямое воздействие, вызывая дозозависимое подавление высвобождения ГР-РГ. СТГ не стимулирует рост прямо, но инициирует выработку инсулиноподобных факторов роста–1,2 в печени, костях и др. тканях, которые влияют на эпифизарные хрящи. Один из главных регуляторов продукции ГР является ИФР–1, который подавляет ее по принципу обратной связи на уровне соматотрофов и гипоталамуса. Уровень ИФР–1 в сыворотке крови, косвенно отражающий эндогенную секрецию ГР, является достаточно стабильным показателем, подвержен меньшим колебаниям в течение суток по сравнению с ГР, и с возрастом имеет тенденцию к постепенному снижению. Что касается ИФР–2, то его содержание в сыворотке крови на протяжении всей жизни подвержено незначительным колебаниям.

Соматомедины (ИФР–1 и ИФР–2) усиливают белковый синтез, увеличивают количество РНК и являются митогенами. Ростостимулирующее действие ИФР выражено в 50–100 раз сильнее по сравнению с таковым инсулина. Однако специфическая метаболическая активность (влияние на обмен глюкозы) у них

во столько же раз меньше, чем у инсулина. ИФР стимулируют рост мышечной и костной ткани. Главным источником соматомединов (ИФР–1 и ИФР–2) является печень, где их синтез стимулирует СТГ. Спектр биологической активности соматомединов чрезвычайно высок. Большинство эффектов ИФР на клеточном уровне реализуются через рецептор к ИФР–1, широко представленный в различных органах и тканях. В сыворотке крови и в печени соматомедины циркулируют в комплексе с ИФР-связывающими белками (ИФРСБ).

Тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды и половые стероиды играют важную роль в регуляции секреции ГР. Тиреоидные гормоны потенцируют СТГ-РГ в гипоталамусе; тиреоидные гормоны влияют на связывание СТГ-РГ с его рецептором на поверхности соматотрофов, регулируя при этом как число свободных рецепторов, так и сродство связывания. Глюкокортикоиды оказывают двойственное влияние на функцию соматотрофов, в физиологических концентрациях усиливают, а в избыточных – тормозят синтез СТГ. Половые стероиды являются активными модуляторами секреции СТГ. Известно, что спонтанная среднесуточная концентрация СТГ на поздних стадиях пубертата повышается приблизительно в 3 раза, что происходит параллельно с увеличением скорости роста. Разное соотношение андрогенов и эстрогенов у девочек и мальчиков, по-видимому, определяет половой диморфизм секреции ГР во время пубертата: андрогены увеличивают амплитуду секреторных выбросов, а эстрогены увеличивают их частоту.



Рис. 11.1.2. Схема регуляции секреции ГР.

На секрецию СТГ существенное влияние оказывают внешние факторы: питание, физическая нагрузка, сон. Так, показано, что повышение уровня глюкозы в крови снижает спонтанную и стимулированную секрецию СТГ, и напротив, при гипогликемии и под воздействием некоторых аминокислот (аргинин, орнитин) функция соматотрофов активизируется. Во время сна отмечается высокая секреторная активность соматотрофов, что связано со стимуляцией ГР-РГ в период медленноволнового сна и ночной стадией циркадного ритма ГР. Физическая нагрузка является активным стимулятором секреции СТГ, причем выраженность реакции гипофиза зависит от интенсивности физической нагрузки.

Биологическое действие ГР оказывает за счет специфического эффекта и влияет на:

Увеличение продольного роста

- за счет «двойного эффекта» стимулирование дифференциации прехондроцитов и локальное воздействие ИФР–1
- стимулирование процесса эндохондриальной оссификации

Метаболизм костной ткани

- увеличение активности остеобластов и дифференцированно остеокластов
- минерализация костной массы за счет повышения абсорбции кальция

Метаболизм мышечной системы

- ускоряет транспорт аминокислот, обмен азота
- активирует транспорт глюкозы в ткани

- увеличивает энергетический обмен
- улучшает мышечную проводимость

Метаболизм жировой ткани

- активирует процессы липолиза
- понижает липогенез
- снижает транспорт глюкозы в клетку
- подавляет липопротеинлипазу

11.2. СИНДРОМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Определение. Рост и половое развитие является одним из критериев здоровья развивающегося организма. Задержка роста у детей – состояние гетерогенное, примерно около 3% детского населения имеют выраженную задержку роста. Многие эндокринные, соматические, генетические и хромосомные заболевания сопровождаются отставанием роста. Наиболее тяжелые нарушения роста наблюдаются при патологии эндокринной системы, так как практически все гормоны непосредственно или пермиссивно участвуют в процессах роста. Отставание в росте, даже носящее временный характер, может неблагоприятно сказываться на показателях конечного роста, приводить к низкорослости. Низкий рост становится зачастую серьезной психологической проблемой и причиной социальной дезадаптации.

Распространенность. Наиболее выраженная задержка роста отмечается при соматотропной недостаточности, которая выявляется не более чем у 8, 5% из категории больных с задержкой роста, у мальчиков заболевание встречается в 2–4 раза чаще девочек [Касаткина Э.П., 1999]. По данным разных авторов частота соматотропной недостаточности составляет от 1:10000 до 1: 20000 [Дедов И.И., Петеркова В.А., Касаткина Э.П., Лавин Н.]; распространенность соматотропной недостаточности в России составила 7, 5 на 100 тыс. детского населения [Володз Н.Н., 2005]. Распространенность идиопатического дефицита СТГ, по данным разных авторов варьирует от 1:5000 до 1:10000 новорожденных [Rona R.J., Tanner J.M., 1977, Vimpani G. et al., 1996], при этом частота выраженного ДГР у детей составляет 1:5000 новорожденных, в то время как для парциальной недостаточности картина менее ясна [Lindsay et al., 1994].

Изолированный дефицит ГР встречается у каждого пятого пациента (20,0%) при этом наблюдается лишь задержка роста. В почти 64, 4–79, 7% случаев врожденная соматотропная недостаточность сочетается с дефицитом других гормонов аденогипофиза и в подавляющем большинстве случаев сопровождается проявлениями вторичного гипогонадизма. В США около 50 000 детей и подростков имеют ДГР и получают лечение препаратами ГР и 6000 новых случаев ДГР диагностируется ежегодно.

В настоящее время в РУз насчитывается около 6000 детей с различными формами низкорослости [данные ОЭД, 2009]. Наиболее распространенные формы задержки роста в Узбекистане это КЗФР, соматогенная низкорослость, гипофизарный и тиреогенный нанизм, а также различные наследственные заболевания [Ибрагимова Н.Ш., 2004].

Очевидно, что рост нельзя оценить в отрыве от полового развития. Время начала пубертата варьирует и больше коррелирует с костным возрастом, чем с хронологическим, а также определяется наследственными и средовыми факто-

рами. Повышение секреции половых гормонов в процессе пубертата сопровождается значительным ускорением темпов роста, что находит свое отражение в изменении характера ростовых диаграмм. С другой стороны, от сроков и темпов полового развития зависит скорость дифференцировки скелета и, следовательно, показатель конечного роста.

В большинстве случаев низкорослость часто сопровождается отставанием в половом развитии различной степени выраженности, вплоть до гипогонадизма. Степень нарушений полового развития при различных формах низкорослости до конца не изучены.

Классификация и критерии диагностики вариантов низкорослости.

На сегодняшний день существует большое количество классификаций низкорослости, где формы низкорослости разделяются в зависимости от основной причины. Ю.Е. Вельтищев (2000), сопоставив сведения литературы о причинах низкорослости, сделал выводы, что среди причин низкорослости преобладают семейные,

1. Эндокринно-зависимые варианты

1.1. Соматотропная недостаточность

1.1.1. Пангипопитуитаризм

1.1.2. Изолированный дефицит ГР

1.1.2.1. Выраженный дефицит

1.1.2.2. Частичный дефицит

1.1.2.3. Селективный дефицит (нейросекреторная дисфункция)

1.1.2.4. Психосоциальный нанизм

1.1.3. Синдром Ларона

1.2. Дефицит тиреоидных гормонов

1.2.1. Классический вариант гипотиреоза

1.2.2. Легкий вариант гипотиреоза (доминирует клиника задержки роста)

1.3. Нарушение уровня половых гормонов

1.3.1. Гипогонадизм

1.3.2. Задержка полового развития

1.3.3. Преждевременное половое развитие

1.4. Избыток глюкокортикоидов

2. Эндокринно-независимые варианты

2.1. Соматогеннообусловленные – врожденные и приобретенные хронические заболевания, сопровождающиеся:

2.1.1. гипоксией

2.1.2. анемией

2.1.3. нарушением питания и процессов всасывания

2.1.4. нарушением функции почек

2.1.5. нарушением функции печени

2.2. Патология костной системы

2.3. Генетические и хромосомные заболевания

2.3.1. Примордиальный нанизм

2.3.2. Синдром Шерешевского-Тернера

3. Конституциональные особенности физического развития

3.1. Синдром позднего пубертата

3.2. Семейная низкорослость.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Как видно из представленной классификации, причины, приводящие к задержке роста, многообразны. У большинства больных не удается выявить непосредственную причину низкорослости, часто бывает сочетание нескольких этиологических факторов.

Структура вариантов задержки роста неоднородна в различных возрастных группах. Чаще у детей периодов младенчества и детства встречается врожденный гипотиреоз, соматотропная недостаточность и наследственные заболевания, а в пубертатном периоде преобладают соматогенная низкорослость, конституциональная задержка физического и полового развития, синдром позднего пубертата, синдром неправильного пубертата (менархе, телархе) и хромосомные заболевания. Наиболее выраженная картина задержки роста и полового развития проявляется в период пубертата из-за отсутствия выраженных процессов линейного роста и полового развития.

При эндокринно-зависимых вариантах низкорослости задержка роста всегда связана с недостаточностью ГР (нарушения синтеза, секреции, регуляции или биологического эффекта ГР) при различных заболеваниях. Для клиницистов более практической является классификация, в основе которой лежат причины, а не уровень патогенеза, и данная расширенная этиология дефицита ГР у детей представлена в классификации, предложенной Ranke в 1999.

Этиология дефицита гормона роста (The KIGSA etiology Classification List, Ranke MB., 1999)

Идиопатическийдефицитгормонароста
Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма)
Нейросекреторнаядисфункция (НСД)
Дефицит гормона роста известного происхождения (органический)
Врожденная форма
Генетические причины дефицита гормона роста
2.1.1.1. Патология гена СТГ–1 (тип IA, доминантный/рецессивный)
2.1.1.2. Патология гена СТГ–1 (другая)
2.1.1.3. Патология гена СТГРГ
2.1.1.4. Патология других генов
2.1.2. Патология развития ЦНС
2.1.2.1. Септо-оптическая дисплазия (синдром Де Морсье)
2.1.2.2. Синдром пустого турецкого седла (включая аплазию гипофиза)
2.1.2.3. Синдром солитарного верхнечелюстного резца
2.1.2.4. Расщелина неба
2.1.2.5. Арахноидальная киста
2.1.2.6. Врожденная гидроцефалия
2.1.2.7. Гипоплазия аденогипофиза, аплазия гипофизарной ножки
2.1.2.8. Эктопия нейрогипофиза
2.1.2.9. Другие
2.1.3. Комплексный синдром врожденного дефицита ГР
2.1.3.1. Панцитопения Фанкони
2.1.3.2. Синдром Ригера
2.1.3.3. Синдром эктодермальной дисплазии
2.1.3.9. Другие
2.1.4. Пренатальная инфекция

2.1.4.1. Краснуха
2.1.4.2. Другие
2.1.5. Синдром бионеактивного гормона роста
2.1.6. Функциональный дефицит гормона роста
2.1.6.1. Патология гена рецептора ГР (синдром Ларона)
2.1.6.2. Дефект гена ИРФ–1
2.1.6.9. Другие
2.2. Приобретенный дефицит гормона роста
2.2.1. Опухоли гипоталамической / гипофизарной области
2.2.1.1. Краниофарингиома
2.2.1.2. Герминома
2.2.1.3. Гамартрома
2.2.1.4. Другие
2.2.3.Результат терапии внечерепных опухолей
Лейкоз
Лимфома
Солидные опухоли
2.2.4. Другие причины приобретенного дефицита гормона роста
2.2.4.1. Травма черепа
2.2.4.2. Инфекция центральной нервной системы
2.2.4.3. Гидроцефалия
2.2.4.4. Гранулематозные заболевания
2.2.4.5. Гистиоцитоз
2.2.4.6. Аномалии сосудов
2.2.4.9. Другие

Дефицит ГР может быть идиопатическим и органическим; семейным и спорадическим; с выявленным генетическим дефектом или не выявленным. Согласно уровню поражения, различают дефицит ГР гипофизарного происхождения (первичная патология гипофиза на уровне соматотрофов); гипоталамического происхождения (нейросекреторная дисфункция гипоталамуса вследствие нарушения биосинтеза и секреции ГР-РГ); периферическую резистентность как к ГР (патология рецепторов ГР), так и к ИФР–1(патология рецепторов ИФР–1); патология ИФР–1: дефект синтеза (патология гена ИФР–1)/транспорта/клиренсаИФР–1; и биологически неактивный ГР.

Этиологическое и патогенетическое многообразие вариантов низкорослости диктует необходимость проведения поэтапного диагностического обследования, что можно представить в виде схемы (Рис. 11.2.1). Это позволяет ограничить круг пациентов, которым необходимы дорогостоящие исследования соматотропной функции гипофиза.

Первым этапом обследования ребенка с низким ростом является подробный сбор анамнеза (анамнез жизни, семейный анамнез, анамнез заболевания). Правильно собранный анамнез уже позволяет исключить внутриутробную задержку роста (ВУЗР), хронические системные заболевания, пороки развития органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, крови, печени, почек, ЖКТ.

Вторым этапом обследования при задержке роста является измерение роста по стандартнойметодике с использованием ростомера (стадиометра) с це-

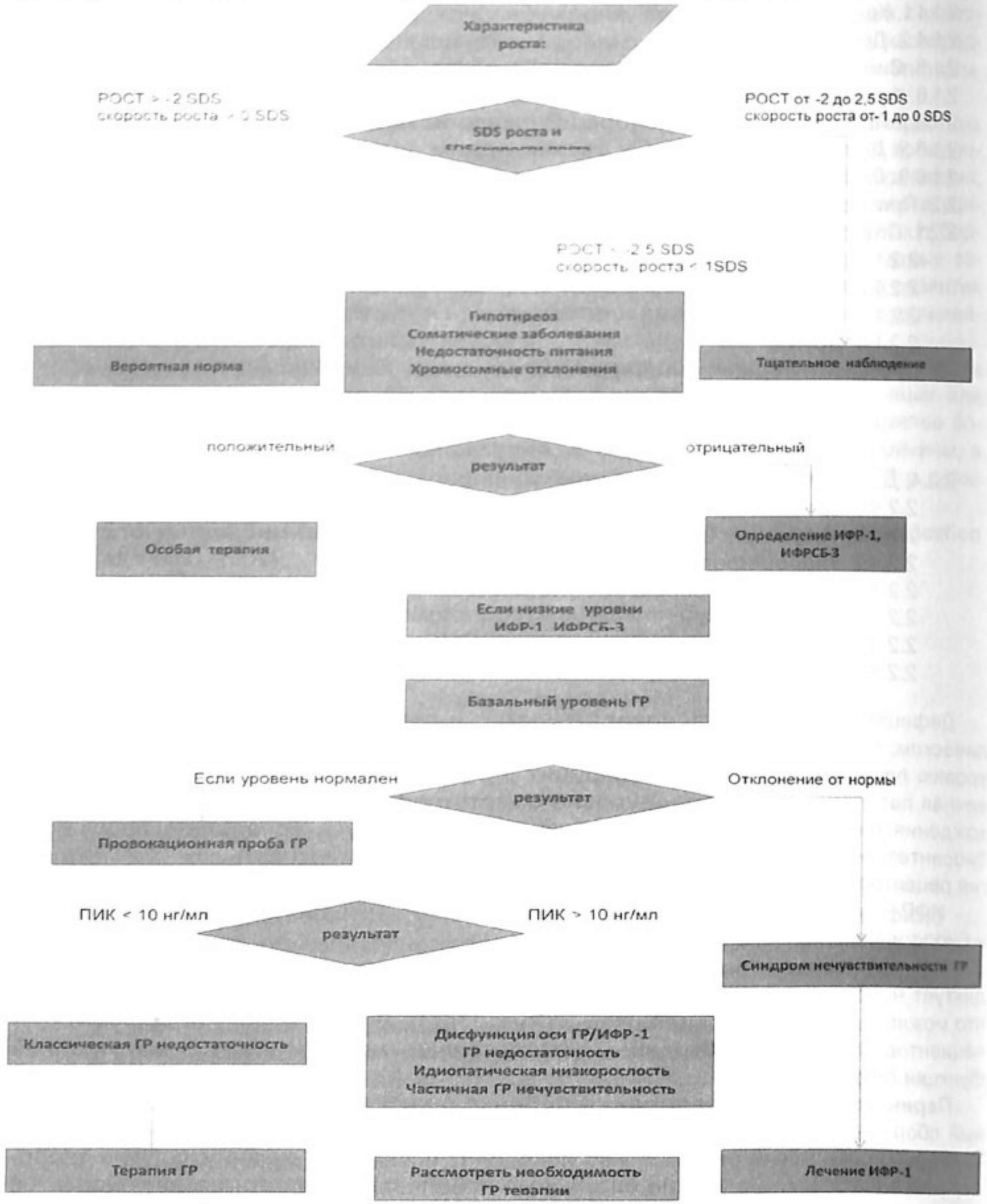
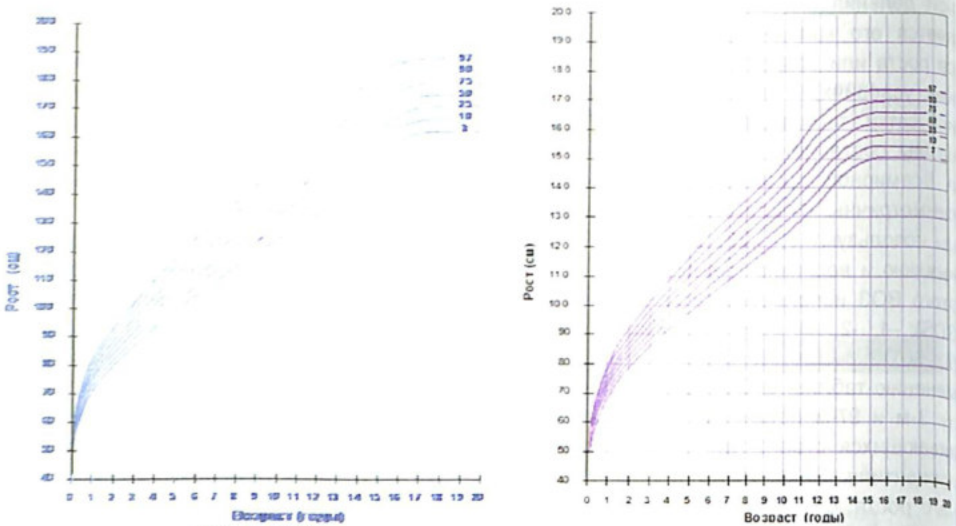


Рис. 11.2.1 Диагностические этапы обследования при низкорослости (Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology (Zeev Hochberg, 1999)

ной деления 0,1 см. Основополагающей характеристикой процесса роста является его канализированность. Это термин обозначает специфику процесса роста или возрастную динамику соматического статуса ребенка (в нормальных условиях) в пределах определенного «канала» или участка перцентильной сетки (таблиц), в зависимости от возраста и пола. Существует 3 основные школы составления перцентильных таблиц: европейская, североамериканская и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Перцентили должны быть симметричны относительно медианы (50-го перцентиля). Европейские таблицы используют 3,10,25, 50, 90 и 97-й перцентиль; американские тоже, только за нижнюю и верхнюю границы нормы приняты 5-й и 95-й перцентиль. В отличие этого ВОЗ использует число стандартных отклонений (standard deviation score, SDS): –1, –2, –3, 0, +1, +2, +3, которые соответствуют перцентилям 0,14; 2,30;16, 00; 50,00; 84, 00; 97, 70 и 99, 86. Эти различия обусловлены подходами к применению таблиц. В Северной Америке и Европе 94% населения находится между 3-м и 97-м перцентилями. Таблицы и критерии ВОЗ разработаны для развивающихся стран, где рост многих детей соответствует значениям ниже 1-го перцентиля. Показатель M±SD (SDS от +1 до –1)–область показателей среднего роста, свойственных примерно 68% здоровым детям исследуемого возраста. Отклонения в пределах от 1 до 2 SD (SDS от+1 до +2 и от –1 до –2)–область величин ниже (выше) среднего роста, свойственных 13,5 (27)% здоровым детям данного возраста и пола. Этим детям рекомендуется измерение роста каждые 6 мес. и наблюдение. Отклонения в пределах от 2 до 3 SD (SDS от+2 до +3 и от –2 до –3)–область низких (высоких) показателей роста, свойственных примерно 3% здоровым детям. Отклонения исследуемого показателя роста более, чем на 2 SD (SDS>2) расценивают как патологические и пациенты требуют дополнительного обследования. С учетом допустимых колебаний кривая роста у здорового ребенка достаточно ровная, поэтому любое существенное отклонение линии роста, вероятнее всего, обусловлено болезнью, нарушением питания или неблагоприятными психосоциальными условиями. На основе общепринятых перцентильных таблиц многие государства разработали собственные стандарты, учитывающие этнические особенности. В России для оценки задержки роста детей используется разработанные в 1976 г. стандарты J. M. Tanner и R. Whitehouse .

Что касается вопросов используемых стандартов роста и веса в Узбекистане, в 2006 году в рамках программы ВОЗ были внедрены новые стандарты роста для детей в возрасте от 0 до 5 лет. Новые нормы свидетельствуют о том, что в основе разного роста детей в возрасте до пяти лет лежат в большей степени факторы питания, практики кормления, окружающей среды и охраны здоровья, чем генетические и этнические причины. Наиболее крупным популяционным исследованием в Узбекистане (свыше 10 тыс. детей и подростков в возрасте 7–17 лет) явилась работа Камиловой Р.Т. (2000), где одной из задач явилось изучение соматометрических показателей. Полученные результаты явились основой для разработки новых возрастно-половых оценочных таблиц физического развития.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



мальчики **девочки**

Рисунок 11.2.2. Перцентильные кривые показателей роста

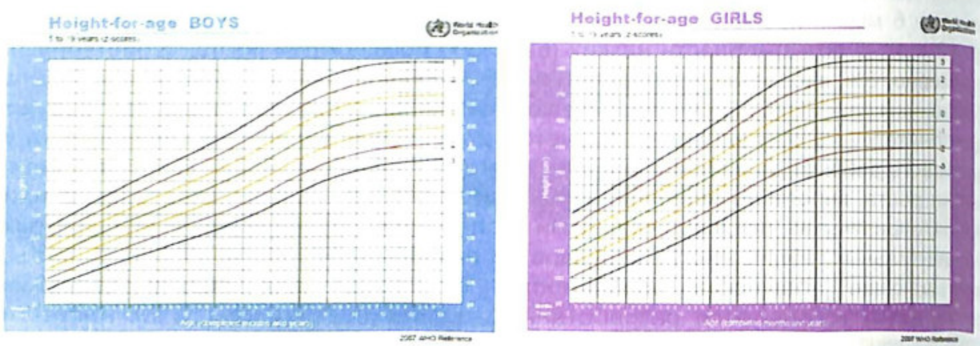


Рисунок 11.2.3. Зентильные кривые показателей роста

Для уточнения прогноза роста, наряду с анализом перцентильного распределения роста, чрезвычайно важно сопоставить рост ребенка с ростом родителей (целевой рост), который рассчитывается по формуле:

для мальчиков: (рост отца + рост матери+6,5)/2(см);

для девочек: (рост отца + рост матери-6,5)/2 (см).

В норме целевой рост ребенка может колебаться в пределах ±6,5 см. Предполагаемый конечный рост показывает прогнозируемый рост с учетом реальных показателей роста и развития ребенка на момент обследования.

Диагноз низкорослости устанавливают при отставании длины тела от средних показателей более, чем на 2 SDS. При задержке роста от 1 до 2 SDS показанием

для обследования может быть снижение скорости роста за последние 6–12 месяцев. Скорость роста является важным диагностическим показателем динамики роста ребенка во времени. Скорость роста при соматотропной недостаточности составляет <–1,0-(-)2SDS от популяционной средней для данного ХВ и пола. Помимо дефицита ГР и нечувствительности к ГР (синдром Ларона), скорость роста снижена при многих заболеваниях эндокринного (ВГ, синдром Мориака, БИК, гипогонадизм) и неэндокринного генеза (соматогенная низкорослость, семейная низкорослость, скелетные дисплазии и др.).

Определение и оценка пропорциональности скелета необходимы для дифференциальной диагностики с различными формами скелетных дисплазий, основная цель – выявление хондродисплазий. При этом измеряется соотношение «верхний сегмент/нижний сегмент», окружность головы, размах рук и сопоставляется с коэффициентом по Каплану, 1989. Измерение верхнего сегмента проводится в положении сидя, длина нижнего сегмента (ноги) определяется как разность между ростом и ростом сидя.

Третьим этапом диагностирования после сбора анамнеза и антропометрии является определение биологического («костного») возраста. Этот показатель наиболее точно отражает биологический возраст ребенка и коррелирует со стадией полового развития в отличие от хронологического или паспортного. Наиболее информативным является рентгенологическое исследование костей кисти, поскольку в этой области много центров окостенения и по времени их появления, размерам и наличию синостозов можно определить стадии созревания скелета на протяжении всего периода роста. Существуют различные методы определения костного возраста (КВ). В зарубежных клиниках применяются методы, где оценка ведется по рентгенограмме одной левой кисти лучезапястного сустава. Метод Грейлиха-Пайла (1959) основан на сравнительной оценке рентгенограммы со стандартами атласа, полученного при обследовании здоровых детей обоего пола. Метод Таннера-Уайтхауза (1975) основан на точном измерении каждой кисти и выражении его в числовом коэффициенте; сумма этих коэффициентов дает показатель костного созревания в целом. Метод, который используется для установления КВ в РСНПМЦЭ МЗ РУз, определяет количество оссифицированных ядер на рентгенограмме обеих кистей и лучезапястных суставов конкретного ребенка; по таблицам с учетом пола определяют возрастной интервал, которому оно соответствует (метод Жуковского-Бухмана, 1987).

Выявляются следующие варианты отклонения КВ:

1. КВ опережает паспортный при раннем и преждевременном половом развитии;
2. КВ соответствует паспортному возможно при семейной низкорослости, ВУЗР (примордиальном нанизме), при нарушениях роста костей (скелетных дисплазиях) и наследственных синдромах с низкорослостью;
3. КВ отстает от паспортного на 2 SD и более при эндокринных (недостаточность СТГ, тиреоидных гормонов), соматогенных формах задержки роста, а также конституциональной задержке роста и полового развития и психоэмоциональной низкорослости.

Следует помнить, что нередко у ребенка можно выявить несколько причин задержки роста. В этих случаях диагностируют низкорослость смешанного генеза.

Обследование ребенка, имеющего рост ниже 2 SD от популяционной средней на наличие дефицита ГР, не должно начинаться прежде, чем не будет исключена другая причина низкорослости. Для этого удобна схема дифференциальной диагностики различных форм нарушения роста по Шабалову, 2003 (Рис. 11.2.4)

Четвертым этапом диагностирования являетсяпроведение гормональных исследований, которые проводятся при выявлении отставания КВ от паспортного на 2 SD и более. Вначале оцениваются уровни тиреоидных и половых гормонов для выявления исключения первичного гипотиреоза и первичного гипогонадизма. При этом также всем пациенткам с выраженной задержкой роста и при наличии фенотипических признаков СШТ исследуется кариотип.

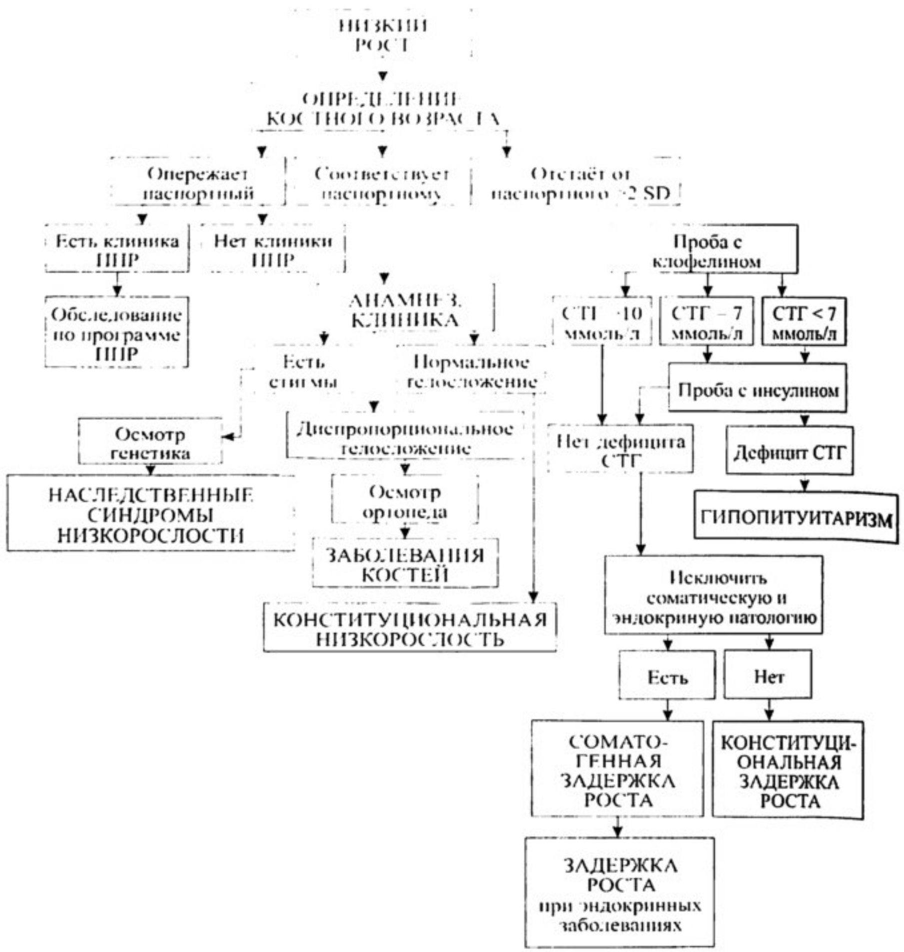


Рис. 11.2.4. Дифференциальный диагноз основных форм задржки роста.

Далее проводится ряд исследований секреции ГР, которые имеют свои особенности. Эпизодическая, импульсная секреция ГР в циркулярное русло исключает целесообразность определения базальной концентрации в крови. Поэтому разработаны разнообразные провокационные пробы с фармакологическими и физиологическими стимулами, такими как инсулин, аргинин, орнитин, клонидин, аргинин-инсулин, L-допа, глюкагон, физическая нагрузка, сон и др. Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки. Разработанным «стандартным» методом в клинике РСНПМЦ Эндокринологии является проба с клонидином (клофелином) – агонистом α2-адренорецепторов, где механизмом действия является стимуляция ГР-РГ и первичное ингибирующее влияние на высвобождение соматостатина. Клонидин (клофелин) вводят per os в дозе 0,15 мг/м², и забор крови проводится на –15, 0,30, 60, 90, 120 мин. Побочным эффектом является сонливость, брадикардия и снижение АД. За норму стимулированной секреции ГР при стандартных пробах принят выброс > 10 нг/мл. Пик выброса < 7 нг/мл указывает на диагноз «тотальный» СТГ дефицит, пик выброса от 7–10 нг/мл – парциальный СТГ дефицит. При отсутствии множественного дефицита гормонов аденогипофиза, МРТ-картины «триады» (гипоплазия гипофиза, аплазия ножки гипофиза, эктопия нейрогипофиза) или сочетании выраженного отставания в росте (SDS< –3) с низким уровнем ИФР–1, для подтверждения СТГ – дефицита проводят второй тест. При наличии нормального выброса хотя бы на одном из тестов, выставляется диагноз «идиопатическая низкорослость». Необходимое условие для проведения проб – эутиреоидное состояние. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс тиреоидными препаратами в течение 3–4 нед.

Определение ГР по экскреции с мочой за определенный промежуток времени позволяет косвенно судить о количестве секретируемого соматотрофами ГР. Girard и соавт. (1990) установили корреляцию между концентрациями ГР в крови и моче. ГР определяется чаще в ранней утренней моче, что позволяет судить о ночной секреции ГР. Недостатком данного метода является невозможность определить качественную характеристику функции соматотрофов (ритмичность, амплитуда, частота пиков и т.д.) и то, что ГР экскретируется с низким (~ в 1000 раз меньше, чем в крови) уровнем. При этом единые нормы для экскреции с ГР отсутствуют. Определение экскреции ГР с мочой может быть использовано для мониторинга заместительной терапии ГР.

Важными параметрами в диагностике дефицита ГР являются ИФР–1 и ИФРСБ–3. Преимущество данных измерений (ИФР–1 и ИФРСБ–3) состоит в том, что однократное определение является достаточным для дальнейшей оценки при диагностировании СТГ-дефицита. ИФР–1 и ИФРСБ–3 в крови не имеют колебаний, однако их уровни зависят от возраста, пола, питания ребенка, тиреоидного статуса, наличия пубертата, эндокринных (сахарный диабет) и соматических заболеваний (патология печени и почек). По рекомендациям ряда консенсусов, определение ИФР–1 и ИФРСБ–3 используется в совокупности с результатами СТГ-стимулирующих проб для повышения специфичности диагностики, так как СТГ дефицит напрямую связан со сниженным уровнем ИФР–1 и ИФСБ–3 в плазме крови. Еще одним описанным в литературе диагностическим определением является тест на генерацию ИФР–1(ИФР–1 стимулирующий тест), при этом на фоне введения ГР в дозе 0,033мг/кг в течение 4 дней уровень ИФР–1 должен существенно повыситься. Сниженный уровень ИФР–1 свидетельствует в пользу

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

диагностирования рецепторной резистентности к СТГ (синдром Ларона). Молекулярная основа данного состояния – патологиягена рецептора СТГ. Секреция ГР гипофизом не нарушена, но существует рецепторная резистентность к СТГ.

Пятым этапом диагностирования является магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ) с прицельным вниманием на гипоталамо-гипофизарную область, которая должна быть проведена любому ребенку с диагнозом дефицита ГР по результатам одной стимуляционной пробы, данный этап обязателен до начала терапии ГР при ряде нозологий для исключения объемных образований.

Клинические критерии дефицита ГР

Кроме основного симптома низкорослости, при дефиците ГР наблюдается ряд характерных клинических особенностей: пропорциональность скелета, мелкие черты лица («кукольное» лицо), крупный нависающий лоб и запавшая переносица. Кожные покровы истончены, наблюдается раннее появление морщин, ПЖК хорошо просвечивается с венозной сетью, что объясняет возможно голубоватые склеры при врожденном дефиците ГР. Волосы ломкие, голос высокий. Интеллект сохранен. Ранним симптомом врожденного дефицита ГР является гипогликемия натощак (менее 3 ммоль/л), но диагностируется редко, примерно в 10%. Большинство мальчиков имеют микропенис, не всегда связанный с дефицитом гонадотропинов. У низкорослого ребенка/новорожденного с микропенисом или/и гипогликемиями натощак при наличии низкорослого родственника (рост <–3SDS) с большей вероятностью имеется генетическая форма заболевания.

У пациентов с приобретенными формами дефицита ГР (опухоли ЦНС) могут отсутствовать классический фенотип дефицита ГР, задержка роста –2SDS и костного созревания. Тем не менее, наличие в анамнезе облучения головы или оперативного вмешательства по поводу опухолей гипофиза/гипоталамуса при прогрессирующем замедлении скорости роста является показанием к обследованию для исключения дефицита ГР.

Клиническими критериями, указывающими на наличие дефицита ГР являются:

- Выраженная низкорослость, рост менее –3SD (стандартного отклонения) от популяционного среднего;
- Рост более, чем на 1,5SD ниже среднего значения роста обоих родителей;
- Рост более, чем на 2 SDниже среднего значения и скорость роста за 1 год более, чем на 1 SD ниже среднего значения для данного хронологического возраста и пола; или снижение SDроста составляет 0,5 в течение 1 года у ребенка старше 2 лет;
- При отсутствии явной низкорослости, скорость роста за 1 год более, чем на 2 SD ниже средней; или скорость роста за 2 года более, чем на 1,5 SD ниже средней;
- Наличие признаков внутричерепной патологии;
- Симптомы множественного дефицита гормонов аденогипофиза;
- Неонатальные симптомы и признаки дефицита ГР.

Лечение дефицита ГР

Для лечения больных с соматотропной недостаточностью с 1985 г. во всем мире используют генноинженерный ГР человека. С этого времени устранен риск развития болезни Крайнцфельда-Якоба (летальное заболевание ЦНС в связи с использованием препарата ГР, полученного экстрактным путем из гипофизов трупов людей). Рекомбинантный ГР (рГР) человека позволил значительно расширить показания к назначению, увеличить использование, усовершенствовать дозировки и методы введения ГР. Согласно данным Международного научного общества по изучению ГР (2001), около 100 000 детей во всем мире получают лечение рГР человека. При адекватной и рано начатой терапии рГР возможно достижение конечного роста в нормальных для популяции пределах.

В Узбекистане к настоящему времени зарегистрированы и разрешены к применению следующие препараты: Нордитропин (фирма Novo Nordisk), Хуматроп (фирма Eli Lilly), Генотропин (фирма Pfizer Health AB), Растан (Фармстандарт). Эффективность этих препаратов у больных с соматотропной недостаточностью очень высока, они имеют одинаковую рост-стимулирующую активность, имеют специальные мультидозные шприц-ручки для введения. Например, в ручке для введения Генотропина не надо предварительно растворять препарат, в ручке для введения Хуматропа можно делать сброс назад при ошибке набора дозы. С 2003 г. введен жидкий препарат гормона роста «Нордитропин-симплекс» и специальная шприц-ручка «Норди Пен» с самым маленьким шагом. Такой способ введения очень удобен: препарат точно дозируется и легко используется вне дома.

При проведении лечения ГР первичной целью является нормализация темпов физического роста и достижение удовлетворительных показателей конечного роста. На фоне первичной цели, основные цели лечения ГР следующие:

1. достижение скачка роста на фоне лечения
2. обеспечение вступления в пубертат с нормальным ростом
3. достижение оптимального конечного роста
4. получение удовлетворительного пика костной массы
5. обеспечение удовлетворительного качества жизни.

В достижении оптимального конечного роста основное значение имеют:

- ранняя диагностика недостаточности ГР (соматотропной недостаточности)
- рано начатое лечение и адекватные дозы ГР
- внимание к выполнению всех рекомендаций по лечению пациента

Показаниями для лечения рГР в настоящее время являются следующие заболевания:

- Дефицит гормона роста
- Синдром Тернера
- Хроническая почечная недостаточность
- Внутриутробная задержка роста (малый рост для гестационного возраста)
- Синдром Прадера-Вилли.

Эффективность ГР у больных с соматотропной недостаточностью высока, главным фактором для достижения оптимального конечного роста при этом является доза препарата. Рано начатое и адекватное лечение позволяет достичь генетически прогнозируемых показателей роста. В первый год лечения скорость роста меняется с 2–3 см до 10–15 и более см в год. В последующие годы темпы роста несколько снижаются, но превышают среднегодовую скорость роста, составляя 5–6 см в год. Конечный рост –основной критерий проводимой терапии ГР. Факторами, позволяющими предсказать с точностью ростовой ответ на лечение, являются (в порядке относительной значимости): возраст, уровень ГР, рост и масса тела, дозовый режим, дозы, средний рост родителей.

Доза гормона роста: согласно новым стандартам ВОЗ и Европейской Фармакопеи, маркировка дозы рекомбинантного ГР человека осуществляется в мг или мкг, а не МЕ (международных единицах), как это было принято ранее. Эквивалент дозы рассчитывается так: 1.0мг соответствует 3 МЕ. Доза вводимого ГР выражается в мкг/кг в сутки. Стандартная доза ГР, используемая в настоящее время у детей с дефицитом ГР, составляет 25–50 мкг/кг в сутки, ежедневно, подкожно (GRS, 2000).

Методы и время введения: с учетом суточного физиологического ритма препарат ГР вводится ежедневно перед сном (20–22ч) в дозе 25–50 мкг/кг/сутки. Места инъекций включают бедра и плечи с обязательным чередованием.

Важно максимально увеличить рост ребенка с помощью ГР до начала вступления в пубертат. Рост в начале пубертата определяет конечный рост пациента, таким образом цель терапии ГР должна быть направлена на нормализацию SDS роста к началу пубертата. Если ребенок вступает в пубертат с неудовлетворительным ростом, возможно увеличение дозы ГР до 2–2,5 раз со стандартной дозой.

Мониторинг терапии гормоном роста у детей в процессе лечения должен проводиться педиатром-эндокринологом каждые 3–6 мес. Основные положения мониторинга приведены в схеме.

Сроки прекращения терапии ГР. Рекомендуется проводить терапию ГР до достижения конечного роста, что эквивалентно полному закрытию зон роста. Также терапия ГР прекращается при: 1) достижении скорости роста менее 2 см/год на фоне лечения ГР; 2) достижении КВ 14 лет у девочек и 16 лет у мальчиков.

После закрытия зон роста и отмены заместительной терапии ГР необходимо ре-тестирование на наличие соматотропной недостаточности и при подтверждении дефицита ГР предпочтительна пожизненная метаболическая терапия ГР в дозе 0,012 мг/кг в сутки. Так как известно, что помимо усиления линейного роста, ГР обладает и множеством др. эффектов: нормализует липидный обмен, кардиальную функцию, массу тела, минерализацию костной ткани, усиливает интеллектуальные способности.

Лечение множественного дефицита гормонов аденогипофиза. При наличии пангипопитуитаризма необходима комплексная заместительная терапия всех тропных гормонов в течение всей жизни.

Контроль педиатром-эндокринологом каждые 3-6 мес
Определение ростового ответа Скорость роста, динамика SDSроста и SDSскорости роста
Контроль в сыворотке крови ИФР-1, ИФРСБ-3,св/общ Т4, кортизол; Глюкоза, липидный спектр (по показаниям)
Определение костного возраст (КВ) - 1 раз в год
Консультация окулиста (осмотр глазного дна)

Вторичный центральный гипотиреоз с целью оптимизации роста и интеллектуального развития ребенка требует постоянного введения тиреоидных гормонов. Доза приблизительно составляет 50 мкг/м² в сутки. Адекватность дозы определяется по уровню общего или свободного Т4 в сыворотке крови и контролируется не реже 1 раза в 6 мес. При этом недостаточная доза тиреоидных препаратов, как правило, ухудшает темпы роста, избыточная – ускоряет дифференцировку костей скелета и тем самым ухудшает конечный ростовой эффект.

Вторичный гипогонадизм: наличие дефицита гонадотропных гормонов (вторичный гипогонадизм) требует заместительной терапии половыми гормонами. Сложным в этом вопросе является определение сроков индукции пубертата. Насыщение половыми гормонами в ранние сроки приводит к быстрому закрытию зон роста, формирование пубертата в поздние сроки – к развитию диспропорций скелета и формированию комплекса неполноценности. Индукцию пубертата оптимально отнести к периоду, когда рост ребенка нормализован под влиянием терапии ГР. С учетом этого лечение вторичного гипогонадизма при адекватных показателях роста рекомендуют начинать при обычном возрасте начала пубертата – в 11–12 лет у девочек и в 12–13 лет у мальчиков. Для индуцирования пубертата у подростков проводится заместительная терапия половыми стероидами. У девочек терапия включает этинилэстрадиол с последующей циклической терапией эстрогенами и прогестероном. Лечение начинают с малых доз (1/6–1/4 от взрослой дозы) с постепенным повышением под контролем стадии Таннера, костного возраста, УЗИ матки для завершения феминизации в срок 2–3 года. Прогестин добавляется по мере наступления менархе, либо 12–24 мес. лечения эстрогенами для установления цикла. Необходим постоянный контроль для правильной коррекции. У мальчиков целью лечения является нормализация размеров яичек и создание возможности их функционирования у взрослых пациентов на фоне заместительной терапии гонадотропными гормонами. Для этого применяется длительно действующий тестостерона энантат в дозировке 50 мг в месяц в раннем пубертате с постепенным повышением дозы до 100–200 мг в месяц в позднем пубертате. На фоне такого лечения быстро формируются вторичные половые признаки, но такой характер лечения не восстанавливает функцию собственных гонад, более того они уменьшаются в размере. В ряде случаев рационально начинать лечение с хорионического гонадотропина (профази, прегнил) в дозе 500–750–1000 МЕ 2 раза в неделю в течении6 недель 2- 4 курса в год под контролем тестостерона.

Вторичный гипокортицизм устанавливается на основании характерной клинической картины – снижение общей физической и умственной активности, головокружения, быстрая утомляемость, гипотензия. Доза гидрокотизона (кортеф) должна быть максимально приближенной к минимальной заместительной дозе, поскольку высокие дозы нарушают ростовой ответ на лечение ГР. При присоединении интеркуррентных заболеваний, при стрессовых ситуациях доза гидрокортизона увеличивается в 2–3 раза в течение одного или нескольких дней в зависимости от тяжести состояния. Наблюдение за адекватностью терапии состоит в оценке клинического состояния и измерении уровня кортизола в суточной моче. Измерение кортизола в сыворотке крови не является информативным в мониторинге. Подавляющее большинство больных с соматотропной недостаточностью и дефицитом АКТГ в постоянной заместительной терапии глюкокортикоидными препаратами не нуждаются.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ЛИТЕРАТУРА:

1. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. //Учебник М. Медицина 2000; 5.1 5.7–5.8: 335–344, 372–397.
2. Дедов И.И. Детская эндокринология /И.И.Дедов, В.А.Петеркова. М.: Универсум паблишинг, 2006. – С.476–587.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев 8.8. Эндокринология. //Учебник – М. Медицина 2000; 284–304.
4. Дедов И.И., Петеркова В.А.// Детская эндокринология.-М., 2006.
5. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. // Соматотропная недостаточность.- М., 1998
6. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков// Справочник под.ред. проф. Н.П. Шабалова.- М., 2003
7. Касаткина Э.П.// Задержка роста у детей: диф. диагностика и лечение.- метод. пособие.- М., 1996.
8. Лозовая Ю.В. Соматотропная функция гипофиза у детей с различными формами преждевременного полового развития. дисс. канд. Москва, 1997.
9. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей.-М., 2005.
10. Практические алгоритмы в детской эндокринологии. Зив Хохберг. 1999 г.
11. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. 2007
12. AACE Medical Guidelines for clinical practice for Growth Hormone use in adults and children. 2003 Update
13. Alexopoulou O., Abs R., Maiter D. Treatment of adult growth hormone deficiency: who, why and how? A review //Acta Clinica Belgica. – 2014.
14. Betebenner D. Norm-and criterion-referenced student growth //Educational Measurement: Issues and Practice. – 2009. – Т. 28. – №. 4. – С. 42–51.
15. Krakow D., Rimoin D. L. The skeletal dysplasias //Genetics in Medicine. – 2010. – Т. 12. – №. 6. – С. 327–341.
16. Krysiak R., Gdula-Dymek A., Okopien B. Growth hormone therapy in children and adults // Pharmacological Reports. – 2007. – Т. 59. – №. 5. – С. 500.
17. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nature Reviews Endocrinology. – 2013. – Т. 9. – №. 5. – С. 265–276.
18. Paliwal P. K. et al. Dilemma in Estimation of Age in a Dwarf //Anil Aggrawal's Internet Journal of Forensic Medicine & Toxicology. – 2011. – Т. 12. – №. 1.
19. Ranke M. B., Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Т. 95. – №. 3. – С. 1229–1237.
20. Michaelsen K. F. 1.1 Child Growth. – Karger Publishers, 2015. – Т. 113. – С. 1-5.

11.3. ВРОЖДЕННЫЙ ГИПОТИРЕОЗ

Определение. Врожденный гипотиреоз (ВГ)– клинический синдром, возникающий при снижении или полном отсутствии функции щитовидной железы. В основе заболевания лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов, приводящая к задержке развития всех органов и систем. В первую очередь у плода, новорожденного ребенка страдает от недостатка тиреоидных гормонов центральная нервная система.

Краткая история. Заболевание впервыеописал в 1873 году Галл. Термин «микседема» (слизистый отек) был введен в 1877 году Ордом. При вскрытии двух больных Орд обнаружил слизистый отек кожи и подкожной клетчатки и связал эти изменения с гипофункцией или атрофией щитовидной железы. Впервые скрининг на врожденный гипотиреоз был проведен в 1973 в Канаде (Квебек), где было проведено скрининговое обследование новорожденных путем определения у новорожденных уровня Т4 радиоиммунологическим методом на фильтровальной бумаге.

Распространенность. ВГ – одно из наиболее часто встречающихся врожденных заболеваний щитовидной железы у детей. Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1 случая на 4000–5000 новорожденных в Европе и Северной Америке, до 1 на 6000–7000 новорожденных в Японии. У лиц негроидной расы заболевание встречается достаточно редко (примерно 1:30 000), а среди латиноамериканцев, напротив, часто (1:2000). У девочек заболевание встречается в 2–2,5 раза чаще, чем у мальчиков. По Узбекистану частота врожденного гипотиреоза в 2009 году составила 1:2321.

Этиология. В последние годы в связи с развитием методов молекулярно-генетического анализа во многом изменились взгляды на этиологию врожденного гипотиреоза.

В подавляющем большинстве случаев (85–90%) имеет место первичный врожденный гипотиреоз.Среди случаев первичного гипотиреоза приблизительно 85% являются спорадическими, 15% – наследственными.Большинство спорадических случаев обусловлено дисгенезией щитовидной железы, причем случаи эктопии щитовидной железы встречаются гораздо чаще, чем полное ее отсутствие (агенезия) или гипоплазия щитовидной железы. По данным разных авторов, в 22–42% встречается агенезия щитовидной железы, в 35–42% ткань щитовидной железы эктопирована, в 24–36% имеет место гипоплазия щитовидной железы.

Патогенез. В основе любой формы врожденного гипотиреоза лежит полная или частичная недостаточность тиреоидных гормонов. Гипотироксинемия приводит к развитию дисметаболических нарушений, снижению скорости протекания окислительных процессов, активности ферментативных систем, повышению трансмембранной клеточной проницаемости, накоплению в тканях недоокисленных продуктов обмена. Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма.

Больше других от недостатка тиреоидных гормонов у ребенка страдает центральная нервная система. Низкий уровень тиреоидных гормонов, особенно в первые месяцы жизни, приводит к задержке процессов миелинизации нервных волокон, снижает накопление липидов, гликопротеидов в нервной ткани, что в конечном итоге вызывает морфофункциональные нарушения в мембранах ней-

ронов, проводящих путях мозга. Необратимость повреждения центральной нервной системы при нелеченном врожденном гипотиреозе связана, вероятно, с особенностями развития мозга новорожденного ребенка. Самый быстрый рост развивающегося мозга происходит в первые 6 месяцев жизни, на протяжении 2–3-го года жизни скорость его роста замедляется. Именно в период быстрого роста и активного нейрогенеза мозг оказывается особенно чувствителен к неблагоприятным воздействиям, в том числе и к недостатку тироксина. Поэтому тиреоидная недостаточность в критический период максимального роста мозга задерживает его созревание, обусловливая необратимую психическую отсталость.

Особой формой гипотиреоза является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма заболевания чаще всего имеет место в регионах, эндемичных по недостатку йода. К развитию транзиторного гипотиреоза у новорожденного может приводить использование матерью во время беременности тиреостатических (и других) препаратов, приводящих к нарушению синтеза тиреоидных гормонов щитовидной железой плода. Транзиторный гипотиреоз может возникнуть и в результате незрелости системы органификации йода, особенно у недоношенных, незрелых новорожденных. Описана трансплацентарная передача материнских блокирующих антител к рецептору ТТГ.

Классификация

Этиология и распространенность основных форм врожденного гипотиреоза

Причина	Частота
Врожденный (постоянный) гипотиреоз (90%)	**1:4000–5000**
Дисгенезия щитовидной железы	
Агенезия (атиреоз) Гипогенезия (гипоплазия) Дистопия	
2. Нарушения гормоногенеза в щитовидной железе	
Дефект транспорта йодидов	**1:30000–50000**
Дефект пероксидазной системы	
Дефект синтеза или транспорта тиреоглобулина	
Нарушение дейодиназы йодтирозинов	
Заболевания гипоталамуса, гипофиза	
Гипопитуитаризм	**1:15000–20 000**
Изолированный дефицит синтеза **ТТГ**	**1:100 000**
Резистентность к тиреоидным гормонам	

Транзиторный гипотиреоз

Медикаментозный гипотиреоз (прием матерью антитиреоидных средств). Частота неизвестна. Гипотиреоз, индуцированный материнскими антителами, блокирующими рецепторы ТТГ. Воздействие йода в пре- и постнатальном периоде.

Клиническая картина. Типичная клиническая картина врожденного гипотиреоза у новорожденных, детей первого месяца жизни, когда крайне важно поставить диагноз, наблюдается всего в 10–15% случаев. Наиболее типичными признаками заболевания в ранний постнатальный период являются: переношенная беременность (более 40 недель), большая масса тела при рождении (более 3500 г), отечное лицо с выраженным периорбитальным отеком, веки припухшие, губы утолщены, полуоткрытый рот с широким, «распластанным» языком, локализованные отеки в виде плотных «подушечек» в надключичных ямках, тыльных поверх-

ностях кистей, стоп; признаки незрелости при доношенной по сроку беременности; низкий, грубый голос при плаче, крике; позднее отхождение мекония; позднее отхождение пупочного канатика, плохая эпителизация пупочной ранки; затянувшаяся желтуха. Кожа имеет бледновато-желтоватый оттенок (бледность обусловлена анемией, желтоватый оттенок, особенно в области ладоней, связан со снижением образования витамина А из провитамина А каротина), холодная (особенно кисти и стопы); выраженное шелушение кожи и гиперкератоз преимущественно в области локтевых, коленных суставов, пяточной области. В дальнейшем на 3–4-м месяце жизни, если не начато лечение, появляются другие клинические симптомы заболевания: сниженный аппетит, затруднения при глотании, плохая прибавка в массе тела; метеоризм, запоры; сухость, бледность, шелушение кожных покровов; гипотермия (холодные кисти, стопы); сухие, тусклые волосы, мышечная гипотония. В более поздние сроки, после 5–6-го месяца жизни на первый план выступает нарастающая задержка психомоторного, физического развития ребенка, позднее прорезывание зубов; речь замедлена, больные с трудом произносят слова (во многом это обусловлено значительным увеличением языка, что вызывает дизартрию), нередко больные с трудом вспоминают необходимые слова, что тоже замедляет речь. Так как тиреодные гормоны необходимы для созревания и дифференцировки ЦНС, то при врожденном гипотиреозе при отсутствии своевременной заместительной терапии тиреоидными гормонами нарушается нормальное психическое развитие, наблюдается умственное недоразвитие (кретинизм).



Пропорции тела у детей с гипотиреозом приближаются к хондродистрофическим, отстает развитие лицевого скелета (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков). Клиническими проявлениями гипотиреодной миопатии являются мышечная слабость, боли, скованность мышц. Запаздывает прорезывание, а позднее и смена зубов. Обращает на себя внимание кардиомегалия, глухость сердечных тонов, снижение АД, уменьшение пульсового давления, брадикардия (у детей первых месяцев частота пульса может быть нормальной).

У детей с врожденным гипотиреозом низкий, грубый голос, часто встречается цианоз носогубного треугольника, стридорозное дыхание.

Суммируя вышеперечисленные клинические признаки врожденного гипотиреоза, приводим шкалу Апгар, помогающую в раннем клиническом скрининге ВГ.

При сумме более 5 баллов случай подозрителен.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Таблица 11.3.1

Шкала Апгар для диагностики врожденного гипотиреоза у новорожденных

Клинический призна	Количество баллов
Пупочная грыжа	2
Отечное лицо	2
Запоры	2
Женский пол	1
Бледность, гипотермия кожи	1
Увеличенный язык	1
Мышечная гипотония	1
Желтуха более 3 недель	1
Шелушение и сухость кожи	1
Открытый задний родничок	1
Беременность более 40 недель	1
Масса тела при рождении более 3500 г	

Каждый ребенок (а особенно дети с заболеваниями желез внутренней секреции) должен иметь индивидуальную кривую роста и веса, изображенную на перцентильной таблице. Это позволяет следить за динамикой роста, вовремя обращать внимание на отклонения в физическом развитии. У детей с врожденным гипотиреозом рост является одним из критериев адекватности проводимой заместительной терапии.

Таким образом, учитывая достаточно частую встречаемость гипотиреоза (в среднем 1 случай на 4000–5000 новорожденных), незначительную выраженность клинических проявлений заболевания в первые дни, недели жизни, серьезные последствия поздней диагностики заболевания с середины 70-х годов во многих развитых странах мира постепенно внедрена государственная система неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз.

Скрининг позволяет поставить диагноз в первые дни жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины заболевания и избежать, таким образом, тяжелых последствий болезни, основными из которых являются задержка умственного, физического развития ребенка.

Таблица 11.3.2

Распространенность ВГ за время проведения скрининга по Узбекистану

Год	Охват (%) запланированно70%	Обследовано новорожденных	Распространенность	Выявлено больных
1999	68	14866	1:3716	4
2000	68	107953	1:1028	105
2001	68	275526	1:1197	230
2002	68	318690	1:1410	226
2003	68	155195	1:2771	56
2006	68	320262	1:2714	118
2007	68	454140	1:2820	161
2008	68	444820	1:3502	127
2009	68	357520	1;2321	154
2010(6мес)	68	293920	1:2697	109
		2 742 892	1:2126	1290







Взятие крови из пятки новорожденного. Взятие пятен крови на специальные бланки

Диспансерное наблюдение детей с врожденным гипотиреозом

I ЭТАП – РОДИЛЬНЫЙ ДОМ.

Забор капель крови на специальный бланк

Капиллярная кровь (из пятки) берется не ранее 72 ч после рождения. У недоношенных детей забор производится на 7–14 день жизни.

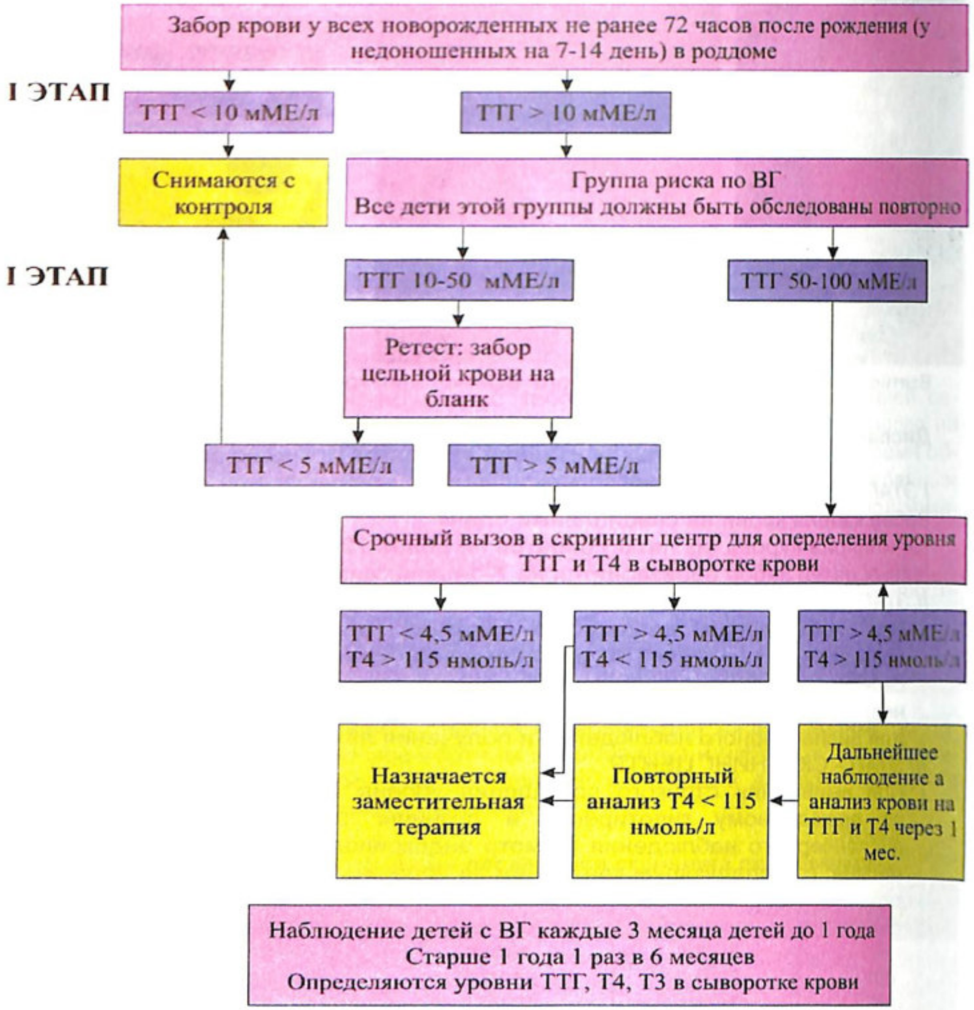
II ЭТАП – СЕМЕЙНАЯ ПОЛИКЛИНИКА

- При поступлении данных из скрининг центра о детях, имеющих повышенные значения ТТГ, врач семейной поликлиники обязан обеспечить своевременную явку ребенка в скрининг центр для осмотра эндокринолога, невролога и определения уровня тиреоидных гормонов в крови ребёнка, для диспансерного наблюдения и получения лекарственных препаратов.

III ЭТАП – СКРИНИНГ ЦЕНТР

- При выявлении стойкого повышения уровня ТТГ у детей группы риска по врождённому гипотиреозу в скрининг центре открывается карта диспансерного наблюдения (осмотр эндокринолога и невролога каждые 3 месяца) с последующим контролем за уровнем ТТГ, Т4, Т3 на фоне приема тиреоидных препаратов.

Организация неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз



Лабораторные и инструментальные исследования.

1. Общий анализ крови: гипохромная анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.
2. Общий анализ мочи: возможна протеинурия, уменьшение диуреза.
3. Биохимический анализ крови: увеличение содержания в крови холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижено содержание общего белка и альбуминов, возможно повышение уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, гипергаммаглобулинемия.

4. Гормональный анализ крови: ранний лабораторный признак первичного гипотиреоза – повышение ТТГ в крови выше нормальных значений, но в особенности – выше 10мкЕД/мл. В начальных стадиях гипотиреоза показатели Т3 иТ4 могут быть нормальными, уровень Т3 может даже иметь тенденцию к повышению при явной тенденции уровня Т4 к снижению.
5. ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST книзу от изолинии.
6. Эхокардиография: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.
7. УЗИ щитовидной железы;радиоизотопное сканирование щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе, атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, струмэктомия.
8. Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга: обнаружение увеличения гипофиза, если вторичный гипотиреоз обусловлен опухолевым поражением гипофиза.
9. Рентген кисти левой руки с охватом запястья (отмечается задержка появления ядер окостенения, их асимметрия, нарушение последовательности появления, патогномоничным признаком является эпифизарный дисгенез).
10. Консультации специалистов:
 Педиатр-эндокринолог,
 Психоневролог,
 Врач-генетик.

Дифференциальная диагностика

Гипотиреоз дифференциируют от болезни Дауна, заболеваний, сопровождающихся задержкой роста (рахит, гипофизарный нанизм, хондродистрофия), хронического нефрита.

При болезни Дауна в отличие от гипотиреоза обращают на себя внимание раскосые глаза, наружные углы глаз приподняты, отечности кожи не наблюдается. Болезнь Дауна исключают по характерным признакам и с помощью медико-генетической консультации.

Хондродистрофия отличается семейным анамнезом, отсутствием патологических изменений кожи, седловидным носом, короткими конечностями, большая голова с сильно развитыми лобными и теменными буграми и резкой задержкой роста, но нормальным половым и интеллектуальным развитием, показатели Т3 и Т4 нормальные.

При хроническом нефрите в анамнезе есть указания на заболевания почек, отеки при хроническом нефрите мягкие, при гипотиреозе плотные. Диагностике помогают изменения мочевого осадка (микрогематурия, цилиндрурия), артериальная гипертония и изменения глазного дна (сужение артериол, кровоизлияния, отек сетчатки).

При задержке роста, обусловленной рахитом, имеются рахитические изменения костей. Интеллект сохранен, половое развитие также нормальное. Патологических изменений кожи нет. В отличие от гипотиреоза при гипофизарном нанизме при резкой задержке роста сохраняется пропорциональность отдельных частей тела. Интеллект нормальный. Сложнее диагностика различных форм нанизма, часть которых обусловлена именно гипофункцией щитовидной железы. Во вся-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ком случае у детей даже малейшее подозрение на гипотиреоз требует исследования свТ4 и ТТГ в крови.

Для болезни Фагге (спорадический кретинизм) характерны переношенная беременность, вес плода – более 4 кг, у новорожденных наблюдается вялое сосание груди, но с хорошей прибавкой веса, поздние отторжение пупка и прорезывание зубов, позднее сидение, стояние, такие дети на редкость спокойные, постоянно спят, созревание их скелета задерживается. Говорить начинают лишь в 3–4 года. Позже у них появляются мышечная гипотония, большой язык, одутловатое лицо, выпяченный живот. Характерны седловидный нос, желтоватая кожа, надключичные микседематозные подушечки, гипотермия и брадикардия. Конечности укороченные, выражение лица глупое, тупое, злое, зубы беспорядочные. Задержка умственного развития достигает иногда полной идиотии.

Лечение врожденного гипотиреоза

Сразу же после установления диагноза, а также в сомнительных случаях должна быть начата заместительная терапия тиреоидными препаратами. Лечение в большинстве стран начинают не позднее первого месяца жизни, в среднем на второй неделе (например, в Германии на 8–9 день, в Великобритании на 11–15 день). Наиболее часто назначаемым препаратом для лечения врожденного гипотиреоза является L-Тироксин.

Препарат L-Тироксин выпускается в различных дозировках – 25 мкг, 50 мкг и 100 мкг в одной таблетке. Таким образом, для проведения индивидуального лечения в арсенале врача имеются таблетки с различным содержанием левотироксина натрия. На наличие различных дозировок препаратов обязательно следует обращать внимание родителей и указывать назначенную дозу левотироксина в мкг, а не только в частях таблетки.

Действующим веществом L-Тироксина является левотироксин натрия. Левотироксин совершенно идентичен естественному гормону человека тироксину, что является главным его преимуществом перед другими синтетическими препаратами. Кроме того, после приема L-Тироксина в крови создается «депо» этого препарата, которое расходуется по мере необходимости путем дейодирования тироксина и превращения его в трийодтиронин. Таким образом удается избежать высоких, пиковых уровней трийодтиронина в крови.

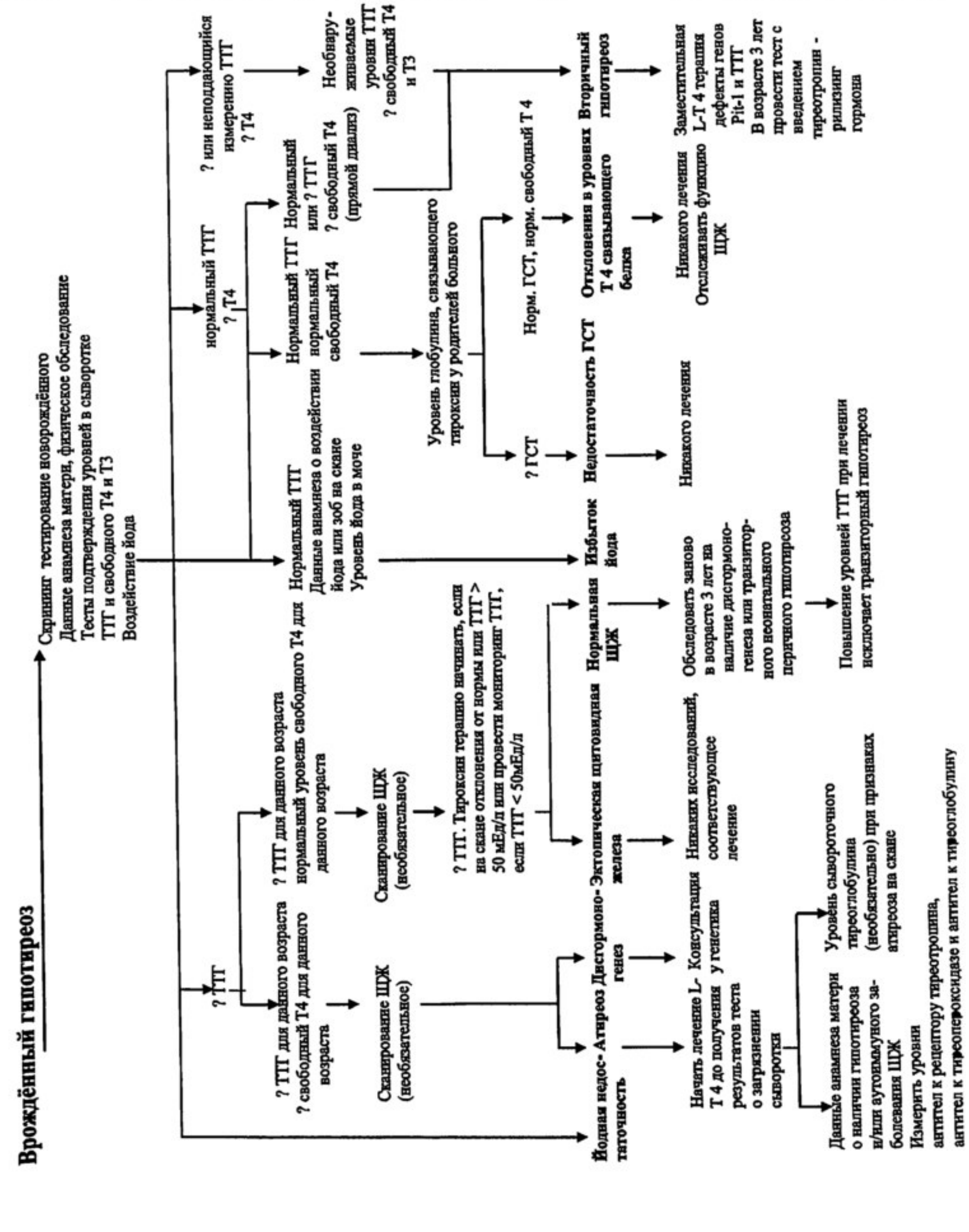
Всю суточную дозу необходимо давать утром за 30 минут до завтрака, желательно в неразжеванном виде с небольшим количеством жидкости.

Начальная дозировка L-Тироксина составляет 12,5–25–50 мкг/сут или 8–10–12 мкг/кг/сут. Можно рассчитывать дозировку тиреоидных гормонов, исходя из площади поверхности тела. Новорожденным рекомендуется назначать L-Тироксин в дозе 150–200 мкг/м² поверхности тела, а детям старше года 100–150 мкг/м².

В случаях тяжелых форм гипотиреоза лечение следует начинать с минимальных доз, не более 25 мкг/сут., увеличивая дозу каждые 7–10 дней, доводя ее до оптимальной.

В качестве контроля за адекватностью дозы ориентируются на состояние ребенка (отсутствие симптомов гипо- и гипертиреоза), уровни свТ4, ТТГ в сыворотке крови.

Принимая во внимание клинические симптомы, самым надежным показателем адекватности получаемого ребенком лечения при гипотиреозе (у детей старше года) служит нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови.



При длительном лечении показателями адекватности применяемой дозы L-Тироксина служат: данные динамики роста, общее развитие ребенка, показатели дифференцировки скелета.

В комплекс лечебных мероприятий, особенно при врожденном гипотиреозе следует включать симптоматическую терапию (антианемическая, антирахитическая, витаминотерапия). ЛФК, массаж, психофармокологические препараты для коррекции умственной отсталости.

Не вызывает сомнения факт, что чем раньше начата заместительная терапия, тем благоприятнее прогноз. В редких случаях желаемого эффекта достичь не удается, даже при достаточно рано начатом лечении. В связи с этим в настоящее время ведутся разработки с целью пренатальной диагностики ВГ (определение уровня ТТГ в амниотической жидкости, уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови матери).

Повсеместное внедрение скрининга на ВГ позволяет осуществить своевременную диагностику и лечение заболевания.

Как правило, уровень тироксина в крови ребенка с врожденным гипотиреозом нормализуется через 10–14 дней после начала лечения. Уровень ТТГ у ребенка нормализуется спустя 5–6 недель после начала лечения.

Дозировка левотироксина натрия подбирается индивидуально для каждого ребенка, с учетом клинических и лабораторных данных.

Основные принципы дозирования левотироксина.

При врожденном гипотиреозе детям в возрасте до 6 мес:
8–10 мкг/кг/сут.

При врожденном гипотиреозе детям в возрасте 6–12 мес:
6–8 мкг/кг/сут.

При врожденном гипотиреозе детям в возрасте до 5 лет:
5–6 мкг/кг/сут.

При врожденном гипотиреозе детям в возрасте 6–12 лет:
4–5 мкг/кг/сут.

Лечение детей с врожденным гипотиреозом осуществляется исключительно врачом эндокринологом. Наблюдение за детьми с врожденным гипотиреозом осуществляется эндокринологом, педиатром, невропатологом.

Профилактика врожденного гипотиреоза

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить эффективной йодной профилактикой.

1. Грудной ребенок для того, чтобы его щитовидная железа функционировала нормально, должен получать 50 мкг йода ежедневно (нормативы ВОЗ, 1996 год). Если женщина кормит ребенка грудью, ей не следует забывать о том, что ее собственное питание определяет качество грудного молока. Кормящая мать должна употреблять 200 мкг йода ежедневно (в составе пищевой йодированной соли, содержащих йод поливитаминов либо специальных препаратов йода (например, Йодомарин 100/200), тогда и ребенок получит необходимое ему количество этого важнейшего микроэлемента. Но если кормящая мать йодную профилактику по каким-либо причинам не получает, ребенок нуждается в ежедневном приеме не менее 75 мкг йода с рождения до полугода, а далее по 100 мкг (согласно новым нормативам, предложенным сотрудниками Национальной академии наук США) за

счет специализированных продуктов питания и адаптированных к грудному возрасту лечебно-профилактических препаратов.

2. При естественном вскармливании по возможности стоит избегать приема любых лекарственных средств, так как некоторые из них, попав в организм ребенка с грудным молоком, могут плохо воздействовать на его щитовидную железу. Если существует необходимость принимать такие препараты, что подтверждает врач, следует перевести ребенка на искусственное вскармливание.

3. Если малыш с рождения находится на искусственном вскармливании, единственными продуктами детского питания, которые могут обеспечить его необходимым количеством йода, остаются обогащенные им искусственные молочные смеси (заменители женского молока) и каши на их основе. Они должны содержать нужное количество йода. Если это условие не соблюдается, рекомендуется замена смеси после консультации с педиатром.

После проведения исследований наиболее популярных заменителей грудного молока были сделаны следующие выводы:

Все импортные продукты питания обогащены йодом, но количество этих добавок колеблется от 33 до 170 мкг на литр готовой смеси; поэтому целесообразна классификация смесей по признаку входящей в них доли йода с выделением нескольких групп.

Не существует смесей, способных удовлетворить повышенную потребность ребенка в йоде на протяжении всех этапов его развития на первом году жизни.

В лучшем случае употребление только высокодозовых групп смесей (наиболее богатых йодом) и лишь на протяжении первого полугодия жизни не потребует дополнительного введения микроэлемента, тогда как в случае применения низкодозовых групп смесей необходимо назначение с профилактической целью таблетированного препарата Йодомарин 100/200; во втором полугодии прием Йодомарина 100/200 и/или продуктов прикорма (каши, натуральные продукты) показан всем детям, получающим любые заменители женского молока, поскольку во втором полугодии жизни за счет уменьшения объема употребляемой смеси количество получаемого за сутки йода снижается.

При выборе продукта с позиции содержания в нем йода приоритетной следует считать количественную характеристику смеси (определяемую по рецептуре на упаковке), а не торговую марку.

Разумеется, при выборе смеси родителям необходимо ориентироваться на сбалансированность ее состава по всем основным ингредиентам (белки, жиры, углеводы), витаминам, микроэлементам. Что касается йода, то на упаковке с заменителем грудного молока обычно указывается его содержание в 100 г сухой смеси или в 100 мл готовой. Чтобы суточная доза вводимого со смесью йода соответствовала профилактической, его содержание в 100 мл готовой смеси должно составлять не менее 9–10 мкг, а в 100 г сухой – не менее 70 мкг.

В условиях йодного дефицита у детей развиваются психические и физические отклонения от нормы. У таких детей наблюдаются различные формы умственной отсталости, они отстают от своих сверстников в росте, впоследствии им тяжелее приходится с учебой. Своевременная коррекция йодной недостаточности позволит избежать этих и многих других неприятностей.

Прогноз. При раннем начале лечения – прогноз благоприятный, при отсутствии лечения возможно развитие микседематозной комы.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Осложнения. При долго нелеченном заболевании возникают другие эндокринные нарушения, желчнокаменная болезнь, атонический колит, гипоацидный гастрит, пернициозоподобная анемия, дегенеративные артрозы с диссеминированным болевым синдромом. Особенно опасна редкая у детей гипотиреоидная кома. Это – кульминация плохо леченного, недостаточно леченного или вообще не леченного гипотиреоза. Она может возникать при любой форме гипотиреоза. Прогноз при этой коме серьезный, до сих пор летальность достигает 50%. Прогноз лучше, если температура тела падает не ниже 33 градусов. Прогностически неблагоприятен гипогонадизм, являющийся причиной инфантилизма, нарушений репродуктивной функции, гестозов, выкидышей, переношенности или преждевременных родов. Больные гипотиреозом чаще болеют инфекциями, простудами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков// Справочник под.ред. проф. Н.П. Шабалова.- М., 2003
2. Дедов И.И., Петеркова В.А.// Детская эндокринология.-М., 2006.
3. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. //Учебник М. Медицина 2000; 5.1 5.7–5.8: 335–344, 372–397.
4. Дедов И.И. Детская эндокринология /И.И.Дедов, В.А.Петеркова. М.: Универсум паблишинг, 2006. – С.476–587.
5. Hinton C. F. et al. Trends in incidence rates of congenital hypothyroidism related to select demographic factors: data from the United States, California, Massachusetts, New York, and Texas //Pediatrics. – 2010. – Т. 125. – №. Supplement 2. – С. S37-S47.
6. Kumar J. et al. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism //The Journal of pediatrics. – 2009. – Т. 154. – №. 2. – С. 263–266.
7. Rastogi M. V., LaFranchi S. H. Congenital hypothyroidism //Orphanet journal of rare diseases. – 2010. – Т. 5. – №. 1. – С. 1.

11.4. ВРОЖДЁННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врождённая дисфункция коры надпочечников (синоним: адреногенитальный синдром, врожденная вирилизирующая гиперплазия коры надпочечников, синдром Апера-Галле) – группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

5 основных типов ВДКН:

Дефицит P450c21 (21-гидроксилазы):

Дефицит StAR-протеина (P450scc) – 20, 22 десмолазы (липоидная гиперпазия коры надпочечников, синдром Прадера);

Дефицит 3b-гидроксистероиддегидрогеназы (3b-HSD);

Дефицит P450c17 (17а-гидроксилазы/С17, 20-лиазы; синдром Биглиери);

Дефицит P450c11 (11-гидроксилазы).

Дефицит 21-гидроксилазы– одно из самых частых врожденных ферментативных нарушений стероидогенеза. Частота встречаемости классических вариантов заболевания, рассчитанная по данным неонатального скрининга, в различных популяциях колеблется от 1:10000 до 1:18000 новорожденных.

Патогенез. 21-гидроксилаза – микросомальный P450-зависимый фермент – участвует в процессе биосинтеза кортизола и минералокортикоидов,

трансформируя 17а-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол и прогестерон в дезоксикортикостерон. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к недостаточной продукции кортизола, что вызывает повышение секреции АКТГ и приводит к гиперплазии коры надпочечников. Надпочечники активно секретируют стероиды, предшествующие ферментативному блоку: (17-ОНП) и андрогены, биосинтез которых не зависит от 21-гидроксилазы.

Минералокортикоидная недостаточность различной степени выраженности выявляется у 75% детей с дефицитом 21-гидроксилазы. Снижение уровня дезоксикортикостерона и альдостерона приводит к снижению реабсорбции натрия в почках, концентрация натрия в сыворотке крови падает, и возрастает почечная реабсорбция калия. Результатом этих нарушений является гипонатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, потеря жидкости. В ответ на снижение выработки минералокортикоидов возрастает рениновая активность плазмы, повышается уровень ангиотензина II.

Различают следующие виды дефицита 21-гидроксилазы:

- Неклассическая форма.
- Простая вирильная форма
- Сольтеряющая форма.

Развитие каждой формы заболевания зависит от степени дефицита данного фермента.

Клиническая картина. Вирильная форма

Пренатальная вирилизация.

При классическом варианте дефицита 21-гидроксилазы происходит избыточная выработка андрогенов. Предполагается, что активная вирилизация плода начинается с 20-й недели беременности, когда формируется влияние АКТГ на эмбриональный надпочечник и начинает синтезироваться кортизол. Внутриутробно избыток андрогенов приводит к активной вирилизации наружных гениталий, что наиболее драматично выражено у девочек. К моменту рождения наружные гениталии девочки имеют бисексуальное строение: клитор гипертрофирован, отмечается различной степени выраженности сращение скротолабиального (мошоночного) шва. В некоторых случаях внутриутробная андрогенизация настолько выражена, что наружные гениталии практически соответствуют мужским и девочка ошибочно регистрируется и воспитывается как мальчик.

Варианты различной степени вирилизации наружных гениталий (гипоспадий) (Prader)

0 степень	Нормальное строение гениталий девочки (вирилизация отсутствует)
1-я степень	Гипертрофия клитора. Нормальный вход во влагалище.
2-я степень	Гипертрофия клитора. Частичное сращение больших половых губ (высокая задняя спайка).
3-я степень	Сформирована головка клитора. Сращение половых губ формирует урогенитальный синус – единое мочеполовое отверстие у основания клитора.
4-я степень	Гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако имеется его искривление (фиксация к промежности), урогенитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пениальная уретра).
5-я степень	Соответствует нормальному строению гениталий мальчика.

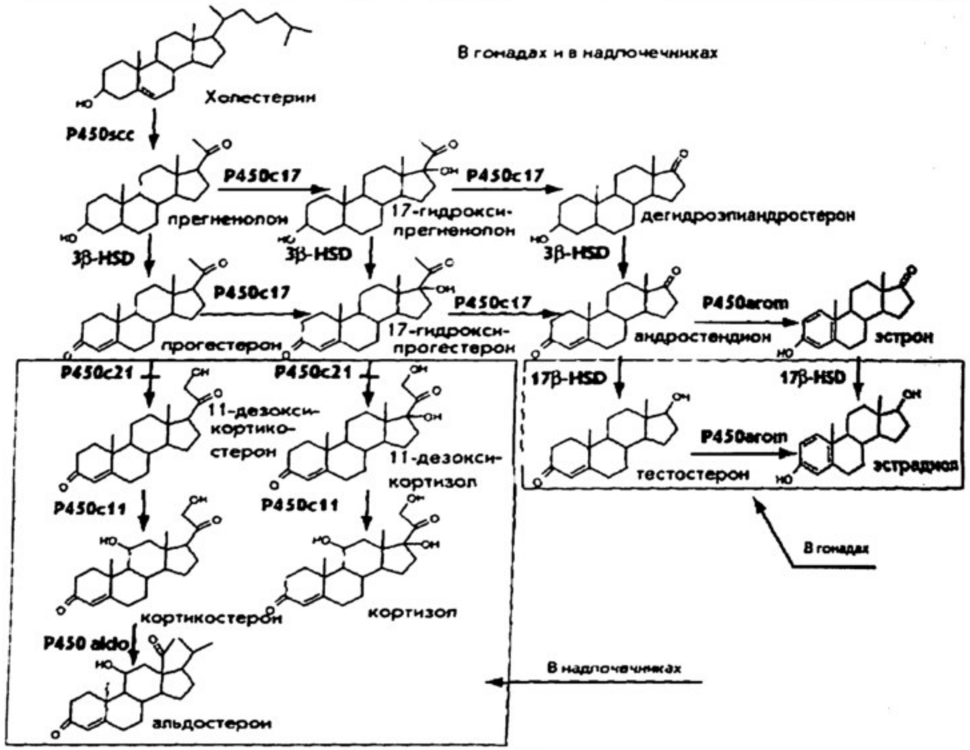


Рис. 11.4.1. Дефицит 21-гидроксилазы.

Степень выраженности вирилизации у детей с дефицитом 21-гидроксилазы значительно варьирует и обусловлена в первую очередь степенью ферментативной недостаточности.

У мальчиков при рождении наружные гениталии соответствуют полу ребенка, может отмечаться небольшое увеличение полового члена, кожа мошонки морщинистая, выражена пигментация шва полового члена, кожи мошонки, передней линии живота, ареолы сосков.

Постнатальная вирилизация.

После рождения симптомы андрогенизации нарастают у детей обоего пола. У девочки увеличиваются размеры клитора, отмечается его напряжение. У мальчиков увеличиваются размеры полового члена, появляются эрекции.

Анаболический эффект андрогенов проявляется в интенсификации процессов синтеза белка, и дети рождаются крупными. Около 50% больных родились с массой тела более 3600 гр, из них 20% – более 4000 гр. Характерно ускорение роста больных детей начиная с 2–3 лет с постепенным изменением пропорций тела с 4–6 лет в сторону маскулинизации. Наряду с этим ускоряется созревание скелета, так что к 5–7 годам костный возраст опережает паспортный иногда в 2

раза. К 10–12 годам такие больные перестают расти вследствие раннего закрытия зон роста. Рост не леченных больных составляет от 121 до 160 см. С момента закрытия зон роста большинство детей отстают в росте от сверстников, что значительно угнетает их психику. Ввиду более длительного роста костей черепа и позвоночника создается впечатление непропорционального развития скелета: большая голова с грубыми чертами лица, длинное туловище и относительно короткие широкие конечности. Анаболическое влияние андрогенов на мышечную ткань вызывает ее усиленное развитие, что еще больше подчеркивает атлетическое телосложение: широкие мощные плечи, узкие бедра, мускулистые ягодицы, развитые грудные мышцы и мускулатура конечностей.

Гиперпигментация в области наружных половых органов, на кожных складках, ареолах сосков, вокруг анального отверстия, в местах трения одежды, на рубцах связана с избыточным выделением АКТГ и меланоцитстимулирующего гормона. С 5–6 лет на коже лица и спины появляются acnae vulgares, камедоны.

Характерно раннее половое оволосение с 2–5 лет на лобке, через 1–3 года – в подмышечных впадинах. Ближе к пубертатному возрасту появляются гипертрихоз и гирсутизм – избыточное оволосение на конечностях и лице (усики, борода и бакенбарды). Нередко больные 12–13 лет вынуждены бриться. К этому возрасту лобковое оволосение принимает вид ромба (по мужскому типу). Грубый голос, обусловленный гипертрофией голосовых связок, отмечается с 4–6 лет, но иногда и с первых лет жизни. С возрастом увеличение полового члена у мальчиков и гипертрофия с вирилизацией клитора у девочек прогрессируют. Часто возникают эрекции. У девочек в пубертатный период менструации не наступают, молочные железы не развиваются, так как повышенная секреция андрогенов надпочечниками по принципу обратной связи тормозит образование и выделение гонадотропинов. У мальчиков по этой причине угнетается развитие яичек – они остаются маленькими.

Сольтеряющая форма

Полная потеря активности 21-гидроксилазы, имеющаяся у 75% детей с дефицитом P450c21, приводит к снижению биосинтеза альдостерона. Альдостерон необходим для нормального натриевого гомеостаза, его дефицит приводит к потере натрия через почки, кишечник, потовые железы. Наличие выраженного сольтеряющего компонента, связанного с минералокортикоидной недостаточностью, представляет серьезную угрозу жизни ребенка с первых дней жизни. У новорожденных также имеются симптомы внутриутробной гиперандрогенизации, однако, более слабые, чем при вирильной форме. Ввиду нарушения синтеза не только глюкокортикоидов, но и минералокортикоидов на первый план выступают клинические проявления нарушений обмена электролитов – усиленное выведение натрия и хлоридов и гиперкалиемия. Часто с первых дней жизни, реже на 4–5-й неделе, у ребенка возникает повторная рвота, иногда фонтаном, не всегда связанная с приемом пищи.

У некоторых детей заболевание проявляется только остановкой в прироcте массы тела или повторными срыгиваниями. К рвоте может присоединяться жидкий стул, что приводит к обезвоживанию и быстрому похуданию ребенка; он обычно отказывается от груди. Эксикоз стремительно нарастает. Кожа приобретает землистый оттенок, становится сухой. Западает большой родничок, тускнеет взгляд. Появляются цианоз кожи вокруг глаз и рта, сухость губ и слизистых

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

оболочек. Мышечная гипотония иногда сменяется судорогами. Без лечения наступает коллапс и при явлениях расстройства сердечного ритма больные обычно умирают. Основной причиной смерти служит нарушение водно-солевого баланса, чаще – гиперкалиемия. Только своевременная борьба с обезвоживанием, восстановление водно-солевого баланса введением дезоксикортикостерона, глюкокортикоидных препаратов и раствора хлорида натрия могут предотвратить смерть. Для всех больных с сольтеряющим синдромом характерна повышенная потребность в соли. В связи с частой рвотой, дегидратацией и большой потерей белка дети с этой формой заболевания в течение первых месяцев жизни, иногда до 1 года, отстают в массе тела, реже и в росте. У девочек с сольтеряющим синдромом вирилизация наружных гениталий такая же, как при вирильной форме, пигментация мошонкообразных половых губ сильнее. У новорожденных мальчиков половой член увеличен меньше, чем при вирильной форме, преобладает гиперпигментация мошонки и кожи вокруг анального отверстия.

При отсутствии терапии может наступить смерть ребенка в результате коллапса и кардиогенного шока.

Неклассическая форма

Частота неклассических вариантов дефицита 21-гидроксилазы в общей популяции очень высока – до 0,3%. При неклассических формах заболевания снижение активности фермента 21-гидроксилазы может составлять 20–60% от нормальных значений. Поэтому клинические проявления гиперандрогении могут быть чрезвычайно различны. У детей с неклассической формой заболевания отсутствуют симптомы постнатальной вирилизации. При рождении наружные гениталии девочки сформированы по женскому типу. В редких случаях возможно небольшое увеличение клитора и высокая задняя спайка на промежности, формирующая воронкообразный вход во влагалище. У детей обоего пола наиболее частым симптомом неклассической формы заболевания является раннее появление лобкового и аксилярного оволосения (адренархе). Отмечается также небольшое ускорение скорости роста и костного созревания, однако конечный рост этих детей соответствует генетическому ожидаемому росту.

У девочек пубертатного возраста и у взрослых женщин легкий дефект 21-гидроксилазы проявляется в виде гирсутизма. Возможно нарушение менструальной функции и формирование поликистозных яичников, что приводит к бесплодию. Однако у 50% женщин с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы репродуктивная функция не нарушена.

Психологические аспекты у больных с дефицитом 21-гидроксилазы

Интеллект у этих больных не страдает. Дети с сольтеряющей формой заболевания, перенесшие кризы, сопровождающиеся выраженной дегидратацией, могут иметь снижение интеллекта и трудности в обучении.

В детском возрасте у девочек как с вирильной, так и сольтеряющей формами заболевания могут наблюдаться поведенческие черты, характерные для мальчиков: предпочтение игр с машинами, а не с куклами, более агрессивный тип отношений со сверстниками, высокая способность в пространственной ориентировке. Однако подобные изменения поло-ролевого поведения свойственны далеко не всем девочкам.

Половая идентификация у девочек с дефицитом 21-гидроксилазы, как правило, соответствует генетическому и гонадному женскому полу. Редкие исключения

составляют случаи поздней диагностики заболевания, когда ребенок до пубертатного возраста воспитывался в мужском поле. Однако даже в этих случаях назначение глюкортикоидной терапии приводит к увеличению молочных желез, появлению менструации, и пациентка соглашается на смену пола с мужского на женский.

Репродуктивная функция

Истинное половое созревание у нелеченых детей происходит поздно, как у девочек, так и у мальчиков. У девочек даже при крайней степени вирилизации могут развиваться молочные железы (не более степени II по шкале Таннер) и появляться нерегулярные менструальные выделения, что связано с избыточной концентрацией надпочечниковых андрогенов, которые подавляют циклическую секрецию гонадотропинов и непосредственно подавляют развитие фолликула, вызывают его преждевременную атрезию. Яичники уменьшены в размерах, с явлениями поликистоза. Регулярный менструальный цикл возможен только на фоне адекватной глюкокортикоидной терапии. У мальчиков функция гонад более сохранна. У взрослых нелеченых пациентов возможна олигоспермия.

У детей обоего пола при поздно начатом лечении препаратами глюкортикоидов возможна преждевременная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы – истинное преждевременное половое развитие. Как правило, этот феномен наблюдается у детей, чей костный возраст к началу лечения достигает пубертатного: 11,5–12 лет у девочек и 13, 5–14 лет у мальчиков (появление сесамовидной кости). У девочек начинают увеличиваться молочные железы, у мальчиков увеличивается объем яичек. Причина ранней активации истинного пубертата у этих детей окончательно неясна. Возможно, избыток половых стероидов изменяет чувствительность гипоталамических центров и способствует их «созреванию». Быстрое снижение избыточной секреции надпочечниковых андрогенов при назначении глюкокортикоидной терапии способствует активации гипоталамической ЛГ-РГ-секреции, стимулирующей гонадотропную и гонадную функции. Ранний истинный пубертат у детей с дефицитом 21-гидроксилазы ухудшает ростовой прогноз и требует присоединения антигонадотропной терапии.

Другие формы ВДКН.

Дефицит Р450с11. При этой форме также развивается недостаток выработки кортизола. При классическом варианте синдрома нарушается синтез глюко- и минералокортикоидов. Симптомы вирилизации развиваются по той же схеме, как и при дефиците 21-гидроксилазы. Патогномоничный симптом этой формы – артериальная гипертензия. Исключительно в редких случаях сольтеряющий синдром не развивается в связи с накоплением избытка дезоксикортикостерона.

Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия надпочечников). Мальчики имеют женский фенотип или интерсексуальное строение гениталий. Характерно раннее развитие острой надпочечниковой недостаточности с тяжелым сольтеряющим синдромом и высокой летальностью в период новорожденности.

Дефицит Р450с17. У мальчиков имеются выраженные проявления гермафродитизма: наружные гениталии могут быть сформированы полностью по женскому типу или быть умеренно андрогенизированы. Внутренние мужские половые органы (производные вольфовых протоков) недифференцированы, однако дериваты мюллеровых протоков (матка, фаллопиевы трубы) атрофированы. Яички гипоплазированы, в пубертатном возрасте развиваются клинические и гормо-

нальные симптомы первичного гипогонадизма. У девочек наружные и внутренние гениталии формируются соответственно генетическому полу, однако в пубертатном возрасте также формируется первичный гипогонадизм.

Дефицит 3b-HSD. Строение гениталий у девочек нормальное. Может отмечаться умеренная вирилизация, обусловленная значительным избытком дегидроэпиандростерона (ДГЭА). У мальчиков, однако, этого избытка не хватает – наблюдается недоразвитие кавернозных тел полового члена, гипоспадия.

Диагностика

Для всех новорожденных, имеющих бисексуальное строение наружных гениталий, и у мальчиков с клиническими проявлениями синдрома потери соли должна быть проведена неонатальная диагностика недостаточности 21-гидроксилазы.

Ребенок, рожденный с бисексуальным строением наружных гениталий, должен быть немедленно осмотрен педиатром-эндокринологом и педиатром-урологом, генетиком, имеющими опыт диагностики и ведения больных с ВДКН. Необходимо составить полную историю болезни, проведение физического обследования, исследования состояния внутренних половых органов и надпочечников при помощи УЗИ, определения кариотипа и быстрого и надёжного измерения в плазме или сыворотке уровня 17-гидроксипрогестерона.

При первичном осмотре необходимо выявить, определяются ли гонады в области расщепленной мошонки (больших половых губ) или по ходу пахового канала. Пальпируемые гонады расцениваются как тестикулы. Их наличие позволяет исключить дефицит 21-гидроксилазы.

Отсутствие пальпируемых гонад у ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий значительно повышает вероятность дефицита 21-гидроксилазы.

Основным критерием гормональной диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОГП в сыворотке крови. Содержание 17-ОГП при классических формах заболевания более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели.

Для недоношенных младенцев может потребоваться проведение серийного измерения уровней 17-гидроксипрогестерона для дифференцировки ложно положительных результатов и результатов оценки состояния младенцев с ВГКН. В этих случаях рекомендуется кратное определение уровня 17-ОГП (2–3–4 раза с интервалом 5–7 дней). Снижение уровня 17-ОГП в динамике позволяет исключить недостаточность 21-гидроксилазы.

Определение уровня 17-ОНП показано всем новорожденным детям, имеющим аномальное строение гениталий.

Развитие сольтеряющего криза при дефиците 21-гидроксилазы редко наблюдается у новорожденных и детей первых 7 дней жизни. Однако до получения гормональных данных, подтверждающих или исключающих недостаточность 21-гидроксилазы, всем детям необходимо проводить мониторинг уровня электролитов в крови.

Нарастание уровня K^+ и снижение уровня Na^+, сопровождающиеся клиническими проявлениями сольтеряющего синдрома у ребенка с бисексуальным строением гениталий, следует рассматривать как проявление дефицита 21-гидроксилазы и немедленно назначать терапию, не дожидаясь результатов гормонального анализа.

Наличие дефицита 21-гидроксилазы у новорожденных мальчиков можно заподозрить лишь при манифестации клинических проявлений сольтеряющего синдрома.

Всем новорожденным мальчикам с клиническими проявлениями гиперкалиемии, гипонатриемии и потери жидкости необходимо проводить определение 17-ОГП.

Клинические формы ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы (по White P.C., Speiser P.W., 2002)

Фенотип	Классическая сольтеряющая форма		Классическая вирильная форма		Неклассическая	
	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка	Мальчик	Девочка
Возраст постановки диагноза	0–6 мес	0–1 мес	1,5–4 года	0 мес – 2 года	Постнатальный период без возрастной особенности	
Гениталии	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	Бисексуальные	Нормальные	+/- клитор
Альдостерон	Снижен		Снижен		Нормальный	
Ренин	Повышен		Повышен		Нормальный	
Кортизол	Снижен		Снижен		Нормальный	
17-ОГП	>600 нмоль/л		>300–600 нмоль/л		45–600 нмоль/л (АКТГ стимулированный)	
Тестостерон	Повышен в допубертате	Повышен	Повышен в допубертате	Повышен	+/- Повышен в допубертате	+/- Повышен
Распространенность	Неонатальный скрининг					
	1:10000–15000		1:50000–60000		1:1000	
Активность фермента	0		1–2		20–50	
Лечение	Глюко- минералокортикоиды		Глюкокортикоиды		Глюкокортикоиды (симптоматически)	

Гормональныекритериидлядиагностикиферментативныхнарушений, связанныхсдефектом 21-гидроксилазы, былипредложеныM. New (Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. 1983 JCEM) и в настоящее время приняты как биохимический стандарт оценки данных нарушений стероидогенеза. Согласно этим критериям, неклассический вариант недостаточности 21-гидроксилазы характеризуется повышением уровня 17-ОГП как базального, так и стимулированного введением АКТГ, более чем на 2SD превышающего уровень 17-ОГП у здоровых детей пубертатного возраста. Субъекты, у которых стимулированный уровень 17-ОНП более чем на 2SD превышает этот показатель у здоровых детей пубертатного возраста, но ниже уровня 17-ОГП у детей с неклассическим вариантом дефицита 21-гидроксилазы, относятся к категории гетерозиготного носительства.

Неонатальный скрининг

Программа неонатального скрининга дефицита 21-гидроксилазы, как одного из наиболее частых наследственных заболеваний, разработана и внедрена бо-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

лее чем в 30 странах мира с целью ранней доклинической диагностики состояния, сопровождающегося тяжелыми метаболическими нарушениями, создающими в отсутствие своевременной патогенетической терапии серьезную угрозу жизни новорожденного. Причиной этому послужило то, что клиническая картина дефицита21-гидроксилазы весьма различна. В первые недели жизни ребенка заподозрить заболевание позволяет наличие вирилизации наружных гениталий у девочек и развитие синдрома потери соли у детей обоего пола. Вирильная форма заболевания у мальчиков диагностируется только к 4–5 годам жизни при появлении симптомов преждевременного полового развития. Костный возраст при этом уже значительно опережает хронологический. Подобный клинический подход к диагностике недостаточности 21-гидроксилазы приводит к большому количеству ошибок. До 30% девочек с тяжелыми проявлениями вирилизации наружных гениталий ошибочно регистрируются в мужском поле. До 35% мальчиков с сольтеряющей формой заболевания погибают в первые недели жизни, так как заболевание остается нераспознанным. Избежать диагностических ошибок позволяет проведение неонатального скрининга на выявление дефицита 21-гидроксилазы. В основе скрининга лежит определение уровня 17-ОГП в сухом пятне крови на фильтровальной бумаге. Этот метод был предложен Pung и соавт. в 1977 г. Образцы капиллярной крови из пятки берутся у новорожденного через 48–72 ч после рождения, наносятся на фильтровальную бумагу и отсылаются в специализированную лабораторию. Лаборатория должна иметь собственные нормативные стандарты уровня 17-ОГП для детей, рожденных с различным весом на различных сроках беременности. Это обусловлено тем, что уровень 17-ОГП у недоношенных и маловесных детей значительно выше, чем у детей, рожденных в срок и имеющих нормальный вес. Отсутствие нормативной шкалы значений 17-ОНП может приводить к большому числу ложноположительных результатов. В лабораториях, осуществляющих скрининг, необходим постоянный контроль качества проведения гормонального исследования. В случае получения положительного результата ребенок немедленно обследуется специалистами, участвующими в скрининге, проводится повторное исследование 17-ОГП в сыворотке крови ребенка. В сомнительных случаях проводится молекулярно-генетический анализ гена CYP21.

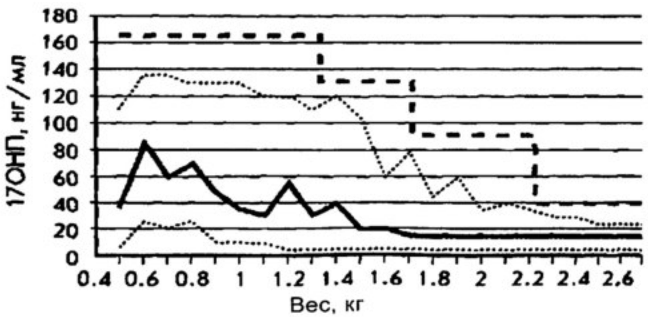
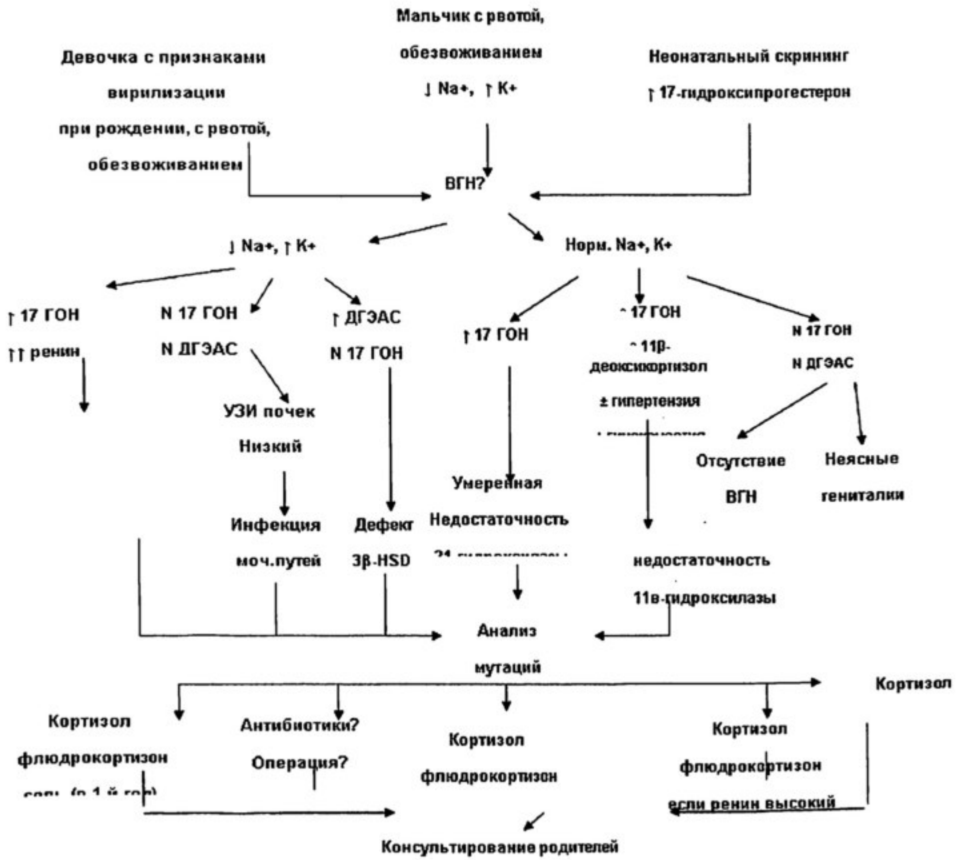


Рис. 11.4.2. Уровень 17-ОНП в зависимости от веса новорожденного

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз у новорожденных девочек следует проводить с другими вариантами гермафродитизма. Сочетание положительных результатов при исследовании полового хроматина и повышенной экскреции с мочой 17-кетостероидов характерно для ВДКН. У девочек старшего возраста с признаками постнатальной андрогенизации ВДКН следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися гетеросексуальным преждевременным созреванием (андростеромой, вирилизирующей опухолью яичников). Гермафродитное строение наружных половых органов с рождения и положительные результаты пробы с глюкокортикоидными препаратами характерны только для ВДКН.



Врождённая дисфункция коры надпочечников у новорожденных

У мальчиков с преждевременным половым созреванием ВДКН дифференцируют с другими вариантами изосексуального преждевременного созревания: церебральным, идиопатическим, а также с андростеромой и опухолью яичка. Ма-

лые размеры яичек (относительно степени полового развития) и положительные результаты пробы с глюкокортикоидными препаратами свидетельствуют о ВДКН.

При обнаружении пальпируемых гонад в области расщепленной мошонки (больших половых губ) или по ходу пахового канала, их надо расценить как тестикулы. Их наличие позволяет исключить дефицит 21-гидроксилазы. Дифференциальный диагноз в этом случае проводится между дисгенезией тестикул и различными формами ложного мужского гермафродитизма. Проводится ультразвуковое исследование органов малого таза. Наличие матки и пальпируемых гонад свидетельствует о дисгенезии тестикул (редко – об истинном гермафродитизме); отсутствие матки при пальпируемых гонадах – о ложном мужском гермафродитизме, основная причина которого связана с нарушением периферического метаболизма андрогенов.

Сольтеряющая форма ВДКН у мальчиков должна быть дифференцирована от пилоростеноза, токсической диспепсии и надпочечниковой недостаточности другой этиологии: врожденной гипоплазии или апоплексии надпочечников, изолированного дефицита минералокортикоидов.

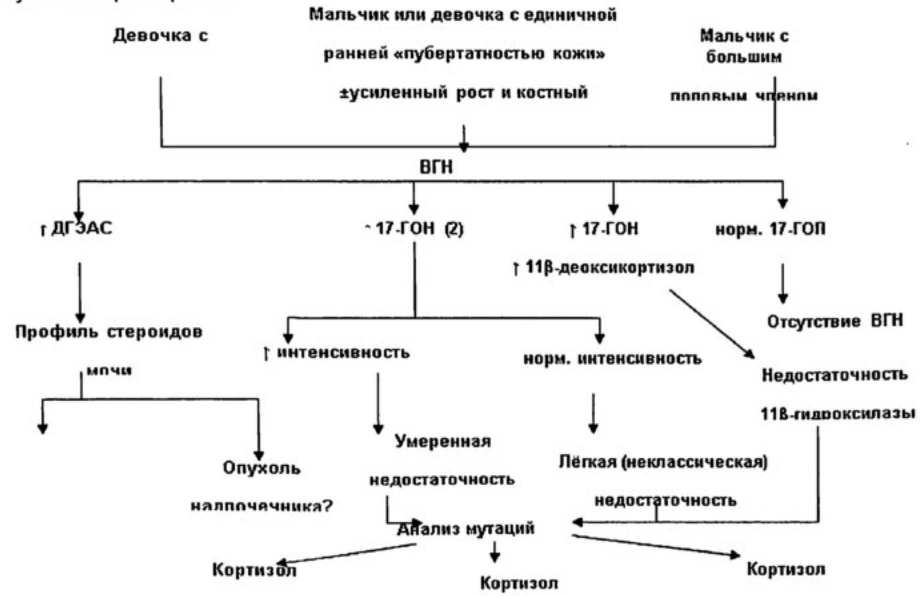
Лечение

Лечение в пренатальный период является целесообразным для утробных плодов с риском развития классической ВДКН, но не подходит для утробных плодов с риском развития неклассической ВГКН. Целесообразность, вопросы этического характера и исходы пренатального лечения ВГКН дексаметазоном остаются спорными. Однако результаты проводившегося вплоть до момента родов лечения 200 утробных плодов и результатов частичного лечения 1000 утробных плодов ясно демонстрируют, что если начать лечение как можно раньше, то можно уменьшить степень маскулинизации половых органов у всех девочек и полностью устранить у 80%. Различия в исходе лечения могут объясняться поздним его началом или прерыванием, а также индивидуальностью метаболизма дексаметазона и андрогенной чувствительности. Не отмечено никаких серьёзных неблагоприятных эффектов, вес получивших лечение детей при рождении не уменьшался. Однако взрослыми из подвергшихся пренатальному лечению детей стали немногие.

У получающих лечение матерей по сравнению с матерями, такого лечения не получающих, больший вес тела, более значительные отёки и атрофические полосы кожи, но по существующим по этому вопросу данным нельзя судить о повышенном риске развития гипертензии или гестационного диабета. Мало изученной остаётся глюкокортикоидная физиология и фармакология плода/матери. Различные данные указывают на то, что уровни кортизола у плода человека низки, составляя приблизительно 20 нм или 0,7 г/дл, введением определённой дозы дексаметазона можно повлиять на концентрации глюкокортикоидов у плода таким образом, что они будут значительно превышать норму. Однако на сегодняшний день мало данных о концентрациях кортизола в сыворотке плода и совсем нет информации об уровнях дексаметазона.

Составляющими частями любой программы пренатального лечения являются генетическое консультирование до беременности и определение генотипа пробанда, то есть лица, с которого начинается составление родословной, и родителей ребёнка, за которыми должно последовать установление диагноза по материалу ДНК младенца, полученного с помощью хорионбиопсии. Пол плода дол-

жен определяться посредством ПЦР хромосомы Y или по кариотипу. С помощью аллелеспецифической ПЦР можно выявить по меньшей мере 90% поражённых аллелей. Это количество может возрасти почти на 100% при использовании анализа микросаттелитов, блоттинга по Саузерну, а иногда и секвенирования ДНК. Большое число образцов должно отсылаться для анализа в компетентную основную лабораторию.



Врождённая дисфункция коры надпочечников,
развивающаяся в более позднем возрасте

Пренатальное лечение назначается если:

В семье есть наличие сибса, то естьродного брата или сестры, или кровного родственника, у которых ранее были выявлены доказанные ДНК анализом, мутации, вызывающие классическую ВДКН.

У отца семейства показатели такие же, как у пробанда.

Есть возможность безотлагательного проведения генетического анализа высокого уровня качества.

Есть возможность начала лечения менее чем через 9 недель после последней менструации.

У пациентки отсутствуют планы по поводу медицинского аборта.

Пациентка будет соблюдать схемы и режимы лечения.

Оптимальной является доза, составляющая 20 г/кг веса тела матери в день, разделённая на три части, оптимальным периодом – сразу после подтверждения беременности и не позднее 9 недель после последней менструации. Лечение продолжается до родов у женщин с поражённым плодом. В начале лечения, а

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

затем каждые 2 месяца должны измеряться кровяное давление матери, вес её тела, глюкозурия и уровни HbA1c, кортизола, дегидроэпиандростендионасульфата и андростендиона в плазме крови, на 15–20 неделе беременности к ним следует добавить измерение эстриола в плазме крови или моче. Больная должна наблюдаться в специализированном центре, имеющем в своём составе детского эндокринолога, эксперта по акушерству, консультанта по генетическим вопросам, а также, проводящую точные молекулярно-генетические анализы лабораторию. Этим не должны заниматься акушеры по месту жительства пациентки.

Неонатальное лечение.

Основным методом терапии недостаточности 21-гидроксилазы является применение глюкокортикоидов, подавляющих гиперсекрецию АКТГ и нормализующих выработку андрогенов надпочечниками. Используются различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: преднизолон, кортизон, дексаметазон. Пролонгированные синтетические глюкортикоидные препараты (преднизолон, дексаметазон) оказывают негативное влияние на процессы роста и могут быстро привести к симптомам передозировки. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные аналоги гидрокортизона. Первоначальная суточная доза гидрокортизона, необходимая для подавления АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². Однако следует избегать длительного применения этих доз у ребенка. Применение гидрокортизона в дозе 25мг/м2 в течение года приводит к выраженной задержке или остановке роста! В случае длительной передозировки глюкокортикоидов в младшем возрасте отставание в росте ликвидировать невозможно, даже на фоне снижения дозы препаратов. В среднем суточная доза гидрокортизона должна составлять 10–15 мг/м2. Препарат принимают 3 раза в день в равных дозах (в 7.00–15.00–22.00). У детей с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение пролонгированных глюкортикоидных препаратов, оказывающих более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона 10–15 мг/м² в день (преднизолон – 2–4 мг/м2, дексаметазон – 0,25–0,375 мг/м²). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы преднизолона назначается в утренние часы (в 7.00) и 2/3 дозы – перед сном (в 23.00). Дексаметазон назначается однократно в вечерние часы. При мониторинге состояния пациента должно измеряться артериальное давление, вес тела, а также другие клинические и лабораторные показатели. В сравнении с гидрокортизоном указанные стероиды обладают минимальным минералокортикоидным эффектом.

Кортизона ацетат может оказывать глюкортикоидный эффект только при условии дополнительной метаболизации в организме, требующей определенной ферментативной активности. Так как этот механизм может быть нарушен или иметь большую индивидуальную вариабельность, применение кортизона ацетата нежелательно.

У детей с опережающим костным возрастом, например, у мальчиков с сольсберегающей формой ВГКН посредством терапии можно отсрочить преждевременное половое развитие, требующее лечение одним из агонистов гонадотропин-релизинг гормона.

У детей с сольтеряющей формой недостаточности 21-гидроксилазы необходимо дополнительное назначение минералокортикоидных препаратов.

Таблица 12.4.2.

Сравнительная характеристика биологической активности препаратов кортикостероидов

Препарат	Время биологической активности, часы	Сравнительная активность			
		Глюкокортикоидная	Минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая	Рост-подавляющая
Гидрокортизон	8	1	1	+	1
Кортизона ацетат	8	0,8	0,8	+	0,8
Преднизолон	18	4	0,5	++	5
Дексаметазон	36	30	0,05	+++	80
Флюдроксикортизон (Кортинеф)	18	15	150	–	–

Показанием для назначения минералокортикоидной терапии являются: развитие клинических симптомов сольтеряющего криза, высокий уровень K^+ в сыворотке крови при отсутствии клинических симптомов потери соли, высокий уровень рениновой активности плазмы крови при нормальном уровне K^+ и отсутствии клинических симптомов потери соли.

Доза флюдроксикортизона (кортинефа) составляет 0,05–0,3 мг/сут. Такая терапия позволяет компенсировать недостаток минералокортикоидов, добиться более быстрого подавления избыточной секреции АКТГ при применении менее высоких доз глюкокортикоидов. При наличии минералокортикоидной недостаточности потребность в минералокортикоидах максимальна у детей первого года жизни и составляет 0,1–0,3 мг в сутки. Суточная доза назначается в 3 приема (в 7.00–15.00–23.00). Дополнительно вводят в рацион избыточное количество поваренной соли – до 2 г в сутки.

В дальнейшем необходимость продолжения терапии минералокортикодами основывается на показателях рениновой активности плазмы крови. У старших детей доза минералокортикоидов снижается до 0,05–0,15 мг в сутки. Суточная доза назначается в два приема (8.00 и 18.00).

Лечение неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы.

Назначение глюкортикоидной терапии пациентам с неклассической формой заболевания проводится только при наличии симптомов прогрессирующей гиперандрогении. У детей препубертатного возраста терапия назначается при ускорении костного возраста, ухудшающего ростовой прогноз. У девочек-подростков и молодых женщин показанием к назначению терапии является прогрессирующий гирсутизм, олигоменорея, бесплодие. Дозы глюкортикоидных препаратов подбираются индивидуально, под контролем уровня 17-ОГП и тестостерона, которые следует поддерживать на верхней границе нормы. Заместительная терапия минералокортикоидными препаратами этим больным не требуется. Также нет необходимости повышать дозу глюкортикоидов в стрессовых ситуациях.

В период беременности женщины как с классической, так и неклассической формой заболевания должны получать препараты глюкокортикоидов. Препаратами выбора следует считать преднизолон или гидрокортизон, т.к. именно эти препараты в наименьшей степени оказывают влияние на плод вследствие их дезактивации в плаценте. Назначения дексаметазона следует избегать, поскольку он не подвергается дезактивации в плаценте (он применяется только при пренатальной терапии пораженного плода!). Контроль адекватности дозы глюкортико-

идов следует осуществлять по уровню тестостерона у матери, который должен оставаться на верхних пределах нормы для беременных женщин.

Мониторинг больных классической ВДКН.

Мониторинг состояния больного ВДКН должен основываться на результатах физического обследования и определения гормонального профиля. Лабораторные исследования могут включать измерение уровней электролитов в сыворотке/плазме крови, уровней в сыворотке 17-ОГП, андростендиона и/или тестостерона и активности ренина в плазме или прямое определение ренина каждые 3 месяца в раннем детстве и каждые 4–12 месяцев в более поздний период. Следует отмечать время после последнего приёма глюкокортикоида, при этом во внимание должен приниматься суточный ритм оси секреции надпочечников. У больных, получающих адекватную заместительную терапию, уровни гормонов могут быть выше нормальных. Альтернативно можно измерять уровни метаболитов в моче (прегнанетриол) и определять уровни гормонов в слюне. В идеале по результатам лабораторных анализов можно придти к выводуо необходимости корректировки дозы раньше, чем на основании изменения физических параметров, роста, а также по достижению полного развития скелета.

Дети первых 2 лет жизни должны осматриваться педиатром-эндокринологом каждые 3 мес. Дети старше 2 лет обследуются каждые 6–12 мес. При осмотре тщательно фиксируются показатели веса и роста.

Адекватная терапия глюкортикоидными препаратами обеспечивает нормальные темпы роста и костного созревания. Передозировка препаратов негативно влияет на рост ребенка: снижение скорости роста до 4 см в год и менее свидетельствует о хронической передозировке глюкокортикоидов. О передозировке может свидетельствовать быстрая прибавка в весе, повышение аппетита. В процессе терапии следует опасаться снижения уровня 17-ОГП до минимальных нормативных показателей. Желательно поддерживать уровень 17-ОГП в верхних пределах нормы, а у детей первых 3 лет жизни – несколько выше нормальных для возраста значений.

Особенности гормональной коррекции дефицита 21-гидроксилазы у детей пубертатного возраста.

В подростковом возрасте у детей с ВДКН не удается достичь компенсации заболевания несмотря на рекомендуемую оптимальную дозу глюкокортикоидных препаратов. В пубертатном возрасте изменяется фармакокинетика кортизола: повышается его клиренс и укорачивается период полужизни, это является результатом подавления активности 11 β-гидроксистероиддегидрогеназы (11β-ГСД) – печеночного фермента, превращающего неактивный кортизон в кортизол. В пубертатный период подъем секреции гонадотропинов ассоциируется с повышением секреции ГР, что приводит к увеличению концентрации ИФР1 и ростовому скачку. Именно высокий уровень ИФР1 и эстрадиола снижает активность 11β-ГСД. Период полужизни свободного кортизола значительно короче у девочек пубертатного возраста, чем у мальчиков. Изменение фармакокинетики кортизола приводит к гипокортицизму в том случае, если доза гидрокортизона к пубертатному периоду не меняется. Однако и риск развития симптомов передозировки глюкокортикоидов в пубертатном периоде очень высок вследствие усиливающейся инсулинорезистентности. Дети с ВДКН имеют более высокий индекс массы тела по сравнению с ровесниками. Гиперинсулинизм, инсулинорезистентность и повышенный индекс массы тела у пациентов с классическими формами ВДКН могут быть следствием дисгенезии медулярного вещества надпочечников и сниженного уровня катехоламинов, а также передозировки глюкокортикоидов. Таким образом, в пубертатном периоде, особенно у девочек, необходимо увеличивать не столько дозу гидрокортизона, сколько кратность приема препарата или заменить гидрокортизон на пролонгированный глюкокортикоид преднизолон.

Дозировка в стрессовом состоянии

Больные ВГКН должны иметь при себе идентификационный документ с информацией о мерах, которые необходимо принимать в стрессовой ситуации. У лиц, осуществляющих уход за такими больными, всегда должен иметься запас гидрокортизона для внутримышечного введения или глюкокортикоидные суппозитории. Поскольку при стрессе циркулирующие уровни кортизола в норме повышаются, больным с температурой 38, 5°С, при рвоте или невозможности перорального питания после травмы или до операции должны вводиться повышенные дозы глюкокортикоидов. Повышенная дозировка стероидов также может потребоваться лицам, занимающимся силовыми видами спорта. Умственная и эмоциональная перегрузка, например, в связи со школьными экзаменами, повышения дозировки не требует. Стрессовая доза для больных, способных принимать лекарства перорально, должна быть в 2–3 раза выше поддерживающей дозы. Больным, перенёсшим операцию или травму, а также неспособным принимать лекарства перорально, гидрокортизон вводится ректально или парентерально. Следует отслеживать уровни глюкозы в крови, поскольку может потребоваться заместительное внутривенное введение натрия и глюкозы.

При тяжелых интеркуррентных заболеваниях и оперативных вмешательствах следует в/м вводить гидрокортизон в дозе 100 мг/м^2 в сутки в четыре приема. Инъекции следует продолжать до восстановления возможности перорального приема глюкокортикоидов. При развитии сольтеряющего криза рекомендуется в/в введение гидрокортизона (200–300 мг/м^2 сут или 3–5 мг/кг на инъекцию 4–6 раз в сутки) и дополнительное капельное в/в введение 150 мл/кг сут физиологического раствора; 25% указанного объема жидкости должно быть введено в первые 2 ч терапии. Нежелательно использовать в/м или в/в введение таких препаратов как дексаметазон или метипред, так как они обладают только глюкокортикоидной активностью, в отличие от гидрокортизона, обладающего глюко- и минералокортикоидной активностью. После улучшения состояния больного и восстановления возможности перорального приема препаратов переходят к стандартной схеме лечения.

Дополнительные методы терапии ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы.

При поздней диагностике и лечении вирильной формы ВДКН у детей обоего пола может манифестировать истинное преждевременное половое развитие. Этот феномен особенно часто наблюдается у детей, лечение которых начато при костном возрасте, достигшем пубертатных значений: 11–12 лет у девочек и 13 лет у мальчиков. В этих случаях, несмотря на адекватную терапию глюкортикоидами, у мальчиков прогрессируют симптомы андрогенизации, увеличивается объем яичек, у девочек увеличиваются молочные железы, начинаются менструации. При гормональном обследовании выявляется повышение уровня ЛГ в ходе теста с ЛГ-РГ, свидетельствующее об истинном половом созревании. У мальчиков

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

весьма патогномоничным является повышение уровня тестостерона, несмотря на нормализацию уровня 17-ОГП. Инициация истинного преждевременного полового развития может неблагоприятно сказываться на прогнозе роста этих детей, поэтому после гормонального подтверждения активации гонадотропной функции следует решать вопрос о дополнительном назначении пролонгированных аналогов люлиберина.

В последние годы для улучшения ростового прогноза детей с дефицитом 21-гидроксилазы применяются сочетанные схемы терапии, включающие, помимо традиционных препаратов глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности, блокаторы андрогенового связывания (флутамид, андрокур) и ингибиторы ароматазы (тестолактон). Дополнительное назначение этих препаратов позволяет использовать минимальные дозы глюкокортикоидов, не оказывающие негативного влияния на рост. Биологический эффект повышенного при этом уровня андрогенов подавляется назначением антиандрогенов, блокаторы ароматазной активности подавляют периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, предотвращая ускорение костного созревания.

Хирургическое вмешательство.

Проведение операции на половых органах.

Решение о проведении операции должно приниматься совместно родителями и членами многопрофильной команды специалистов после получения полного объёма соответствующей информации и письменного согласия.

Цели операции:

Придание наружным половым органам внешнего вида, соответствующего полу (от 2–6 мес. после гормонотерапии или в подростковом возрасте при отсутствии осложнений).

Беспрепятственное опорожнение мочевого пузыря при отсутствии недержания мочи или поражения инфекциями.

Обеспечение нормальной половой и репродуктивной функции во взрослой жизни.

Если принято решение, что новорождённая девочка с маскулинизированными в связи с ВГН наружными половыми органами должна иметь женские половые органы, хирургическое вмешательство рекомендуется в тех случаях, когда между влагалищем и уретрой существует высокий проксимальный синапс. Операция на половых органов новорождённых с неясно выраженными половыми органами требует высокого уровня квалификации хирургов и должна осуществляться лишь в центрах, где имеется значительный опыт проведения таких операций. На основании накопленного в последнее время клинического опыта рекомендуемым возрастом выполнения такой операции считается возраст 2–6 месяцев, хотя в настоящее время это общей практикой не является. Важно отметить, что выполнение операции на этой стадии технически проще, чем на более поздних стадиях.

В тех случаях, когда степень маскулинизации невелика (минимальная клиторомегалия и наличие синапса между влагалищем и уретрой близко к промежности) выполнение операции обязательным не является. В таких случаях решение о выполнении операции должно основываться на результатах исследования состояния мочевых путей с контрастным веществом и цистоскопии. Особой осторожности требует операция, предполагающая уменьшение размера клитора. Ни в коем случае не должен совсем удаляться клитор. Если решение принято

об уменьшении размеров клитора, важными аспектами являются сохранение нейрососудистой связки, головки клитора и препуциальной кожи вокруг головки клитора. Ранняя операция должна быть одностадийной, проводимой с помощью новейших приёмов кольпопластики, а также пластики клитора и губ, полностью устраняющей дефект процедурой и осуществляться в центре с опытом выполнения таких процедур, по меньшей мере, 3–4 случая/год. Зачастую подвергшимся такой операции детям в подростковом возрасте требуется ревизионная кольпопластика, при этом решение о времени её проведения должно приниматься пациентом и членами его семьи. Желающие подвергнуться дальнейшим хирургическим процедурам должны консультироваться хирургом, имеющим опыт их выполнения посредством существующих приёмов.

При отсутствии осложнений, вызывающих проблемы медицинского характера, не рекомендуется подвергать операции ребёнка в возрасте от 12 месяцев до подросткового. В этот период противопоказано расширение влагалища, хотя эта процедура часто выполняется в подростковом возрасте и у взрослых пациентов. Количество повторных обследований наружных половых органов следует свести к минимуму. Фотографирование наружных половых органов следует выполнять лишь с согласия родителей и под наркозом в любом возрасте, исключая младенческий. Для оценки общего состояния всех девочек, переносящих операцию, должны быть проведены систематические исследования. Общепризнанным является тот факт, что необходимость операции у детей с кариотипом 46XX и значительной степенью маскулинизации может проявиться в более позднем возрасте. Вопрос о переприсвоении пола должен рассматриваться только после тщательной оценки психологического состояния больного/больной и членов его/её семьи. Хирургическая операция в соответствии с решением о присвоении того или иного пола должна выполняться после соответствующей эндокринной терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение; //Учебное пособие – М. 2002,78–92,105–124.
2. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. //Учебник М. Медицина 2000; 5.1 5.7–5.8: 335–344, 372–397.
3. Дедов И.И. Детская эндокринология /И.И.Дедов, В.А.Петеркова. М.: Универсум паблишинг, 2006. – С.476–587.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев 8.8. Эндокринология. //Учебник – М. Медицина 2000; 284–304.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А.// Детская эндокринология.-М., 2006.
6. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология, М. 2002
7. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков// Справочник под.ред. проф. Н.П. Шабалова.- М., 2003
8. Козлова С.И. Семанова Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2007
9. Практические алгоритмы в детской эндокринологии. Зив Хохберг. 1999 г.

10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. 2007
11. Charles G.D., Brook, Peter E. Clayton. Clinical Pediatric Endocrinology.2005
12. Charles G.D., Brook, Rosalind S. Brown Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 2008.
13. Dessinioti C., Katsambas A. Congenital adrenal hyperplasia //Dermato-endocrinology. – 2009. – Т. 1. – №. 2. – С. 87–91.
14. Donohoue P. A., Poth M., Speiser P. W. Congenital adrenal hyperplasia //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Т. 95. – №. 2.
15. Hochberg Z. (ed.). Practical algorithms in pediatric endocrinology. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2007.
16. Joint Lwpes/Espe Cah Working Group et al. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins pediatric endocrine society and the European Society for Paediatric Endocrinology //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2013.
17. Speiser P. W. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Т. 95. – №. 9. – С. 4133–4160.

11.5. НОРМАЛЬНОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Половая зрелость – переход от детства к взрослому периоду через развитие вторичных половых признаков. Стадии по Таннеру описывают физические изменения в пубертате. Важно, чтобы изменения развивались и проходили согласованно. Задержка или несогласованность полового созревания указывают на наличие патологии.

Физические изменения.

Первый признак начала полового созревания у мальчиков – увеличение объёма яичек до 4 мл, что легко определить с помощью орхидометра Прадера. Большая часть увеличения приходится на клетки Сертоли, а не на клетки Лейдига. При гонадотропин-независимом преждевременном половом созревании (тестотоксикоз) размеры яичек остаются маленькими относительно роста полового члена и лобковых волос, так как это состояние возникает из-за значительной активации рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) с последующей гиперплазией клеток Лейдига, а не клеток Сертоли. У мужчин рост наружных половых органов хорошо коррелирует с развитием волос на лобке, поскольку эти признаки регулируются секрецией андрогенов. Стадии развития лобковых волос и наружных половых органов должны быть определены независимо друг от друга, поскольку это может дать ценную информацию. Например, рост волос на лобке без увеличения яичек предполагает, что вероятнее всего источник андрогенов находится в надпочечниках, а не в гонадах. Гистологически сперматогенез можно определить, начиная с 11–15 лет, сперму можно обнаружить в первой порции утренней мочи в среднем в возрасте 13,3 лет. Эякуляция впервые появляется в среднем в возрасте 13, 5 лет без выраженной зависимости от объёма яичек, развития волос на лобке или увеличения полового члена. До достижения костного возраста в 17 лет не обнаруживают морфологию, концентрацию и подвижность спермы, как у взрослых мужчин, но мальчики с ранним половым развитием могут быть фертильными.

У большинства мальчиков из-за увеличения продукции эстрогенов (из-за ароматизации тестостерона) на ранних стадиях полового созревания несколько увеличивается грудь. Это продолжается до тех пор, пока концентрация тестостерона не достигнет уровня, достаточного для противодействия эстрогенам. В большинстве случаев железистая ткань регрессирует в течение двух лет. Иногда у нормальных мальчиков, страдающих ожирением, и часто при патологических состояниях, таких как синдром Клайнфелтера или частичная устойчивость к андрогенам, когда эффективное количество биологически активного тестостерона уменьшено, гинекомастия может принимать постоянный характер. Единственный эффективный метод лечения на данный момент – хирургическое удаление грудных желез через периареолярный разрез. Ученые изучают возможность применения препаратов неароматизированных андрогенов и ингибиторов ароматаз.

Минеральная плотность костей.

В грудном и пубертатном возрасте протекают самые важные фазы роста костей. У девочек пик минерализации костей возникает между 14 и 16 годами, тогда как у мальчиков это происходит в возрасте 17, 5 лет. У обоих полов это происходит после достижения пика скорости роста. Минеральная плотность костей зависит не только от половых гормонов, но также от генетической составляющей, физических нагрузок и секреции соматотропина.

В пубертатном и молодом возрасте имеется слабая корреляция между потреблением кальция и минеральной плотностью костей. Однако кажется разумным обеспечить достаточное потребление кальция при задержке, отсутствии полового созревания или лечении аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

Степени выраженности полового оволосения и развития наружных гениталий у мальчиков и подростков (J.Tanner, 1966)

Степень	Лобковое оволосение (P)	Подм ышечное оволосение (A)	Состояние наружных гениталий (G)	Оволосение лица (F)
I	Отсутствует	Отсутствует	Половой член и мошонка детские	Отсутствует
II	Единичные прямые или слегка вьющиеся, слабо пигментированные волосы у корня полового члена	Единичные прямые волосы в подмышечных впадинах	Увеличение и гиперемия мошонки. Заметного роста полового члена нет	Начало роста стержневых волос на верхней губе.
III	Волосы более толстые, вьющиеся, распространяются за понное сочленение	Вьющиеся волосы в подмышечных впадинах	Рост полового члена в длину и увеличение его диаметра. Дальнейшее увеличение мошонки	Продол жается рост волос на верхней губе, появляются единичные волосы на подбородке
IV	Оволосение каку взрослого, не распространяется на медиальную поверхность бедер		Дальнейшее увеличение диаметра и длины полового члена, размеров мошонки, пигментация половых органов.	Н ачало роста волос на щеках и шее.
V	Распространение волос на живот и внутреннюю поверхность бедер	–	Размеры и форма гениталий каку взрослого	Волосяной покров на лице как у взрослого

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

У мальчиков и девочек до наступления половой зрелости процент чистой массы тела, массы скелета и жировой ткани равны. У мальчиков после начала полового созревания продолжает увеличиваться общая масса костей и свободного жира, тогда как у девочек увеличивается только жировая клетчатка и количество свободного жира. Мальчики с 12 до 18 лет прибавляют в весе приблизительно 30 кг, 82% из которых составляет безжировая масса. Девочки прибавляют в весе около 18, 5 кг, из них 68% прибавки приходится на безжировую. Процент содержания свободного жира меняется относительно мало: у мальчиков на 1.7, у девочек на 3%. Увеличение чистой массы тела у девочек начинается в 6, а у мальчиков в 9, 5 лет. Это самое раннее изменение в составе тканей организма в периоде полового созревания. У мужчин во взрослом возрасте чистая масса тела и масса скелета в 1,5 раза больше, чем у женщин, в то время как у последних масса жира в два раза больше.

Орхидометр (тестикулометр) Прадера

- Набор образцов с указанием объема в мл (см^3)
- Пубертату соответствует объем яичек ≥4 мл



Рост при половом созревании

Ускорение роста наступает вслед за началом развития грудных желёз и достигает пика спустя 6–9 мес после того, как грудные железы достигнут 2-й стадии развития. Менархе начинается после достижения пика роста. В редких случаях это происходит раньше того, как скорость роста снизится до 4 см/год.

У мальчиков по сравнению с девочками пик скорости роста возникает относительно поздно и совпадает с достижением объёма яичек в 10–12 мл. Изменения голоса у мальчиков могут проявляться при объёме яичек в 8 мл и становятся очевидными при объёме в 12 мл.

Средняя разница в росте между мужчинами и женщинами составляет 12,5 см из-за более высокого роста мальчиков перед началом пубертатного скачка, а также из-за большей его величины у мальчиков по сравнению с девочками. После появления менархе рост девочек увеличивается не более чем на 2–3% (5-7, 5 см), поскольку менархе тесно согласуется с костным возрастом в 13 лет – единственным проявлением полового созревания, более тесно связанным со скелетом, чем с хронологическим возрастом. После наступления менархе увеличение роста редко достигает 11 см.

Пубертатный скачок роста – результат многих эндокринных влияний. Половые гормоны обладают прямым действием на рост хряща, тогда как увеличение секреции соматотропина обладает непрямым действием. Увеличение продукции половых гормонов в пубертатном возрасте повышает амплитуду (но не частоту)

спонтанной секреции и пик стимуляции соматотропина, и это в свою очередь стимулирует продукцию ИФР1.

Эстрогены яичникового происхождения или образующиеся путём ароматизации из тестостерона – факторы, способствующие увеличению выраженности реакции на соматотропин в пубертатном возрасте. У детей препубертатного возраста приём андрогенов, которые могут путём ароматизации в организме превращаться в эстрогены, таких как тестостерон, увеличивает секрецию соматотропина, тогда как неароматизирующиеся андрогены, такие как дигидротестостерон, не обладает таким эффектом. Эстрогенблокирующие препараты, такие как тамоксифен, снижают секрецию соматотропина.

Гормоны щитовидной железы необходимы для продолжения пубертатного скачка роста. Увеличение скорости роста сопровождается увеличением концентрации маркёров активного метаболизма костной ткани, таких как сывороточная щелочная фосфатаза, щелочная фосфатаза костной ткани, остеокальцин, Gla-протеин и аминотерминальный пропептид проколлагена III типа. У подростков концентрации этих гормонов выше, чем у взрослых.

Эстрогены обладают двухфазным действием на рост: низкие концентрации стимулируют, а высокие приводят к его остановке. У пациентов с дефицитом рецепторов к эстрогенам или дефицитом ароматазы отмечают высокий рост. В результате отсутствия закрытия зон роста и повышенного обмена веществ в костях в третьем десятилетии жизни они продолжают расти. Также отмечают снижение минеральной плотности костей, остеопороз и отсутствие пубертатного скачка роста. Эстрогены – основной фактор, влияющий на закрытие зон роста длинных трубчатых костей и прекращение роста. В результате таких наблюдений возросла возможность использования ингибиторов ароматаз для отсрочки закрытия зон роста и увеличения его продолжительности у здоровых людей низкого роста.

Эндокринные изменения в период полового созревания.

Гонадотропин-рилизинг-гормон. Гонадотропин-рилизинг-гормон (Гн-РГ), или гонадолиберин (ГЛ), – пептид, состоящий из 10 аминокислот, полученный из прогормона – предшественника, состоящего из 69 аминокислот, находится в основном в гипоталамусе, хотя нет отдельного ядра, содержащего все нейроны этого гормона, основными считают аркуатные ядра. В норме гонадотропины поступают в кровоток в пульсирующем режиме, что совпадает с пульсирующим характером их секреции. Изменения частоты секреции Гн-РГ изменяют относительные концентрации высвобождающегося ЛГ и ФСГ.

Импульсный генератор гонадотропин-рилизинг-гормона в ЦНС контролирует половую и репродуктивную функции. На его функцию влияют биогенные амины (нейро-медиаторы, пептидэргические нейромодуляторы, нейроэффекторные аминокислоты) и проводящие пути. Например, адреналин и норадреналин увеличивают высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона, тогда как допамин, серотонин и опиаты снижают.

Тестостерон и прогестерон ингибируют частоту пульсации гонадотропин-рилизинг -гормона, но в детстве ингибирование секреции гонадотропинов, вероятно может осуществляться ЦНС через γ-аминомасляную кислоту (ГАМК). Поражение ЦНС в результате повышения внутричерепного давления или опухоли может привести к прекращению ингибирования и вызвать преждевременное половое созревание.

Возможно, существуют два типа пулов лютеинизирующего гормона: один поступает в кровоток и повышает уровень ЛГ в течение нескольких минут после введения Гн-РГ, мобилизация другого занимает больше времени. Эпизодическая стимуляция высвобождения Гн-РГ увеличивает секрецию гонадотропинов, а непрерывное его поступление снижает секрецию ЛГ и ФСГ и подавляет гипофизарные рецепторы Гн-РГ. Такие изменения его рецепторов играют важную роль в регуляции функций гонадотропинов.

Гены, кодирующие Гн-РГ, находятся на 8-й хромосоме. Нейроны, продуцирующие Гн-РГ, происходят из примитивной обонятельной плакоды, образующейся на ранней стадии развития млекопитающих. Затем они мигрируют в медиальный базальный гипоталамус. Контроль над этим перемещением осуществляет *KAL-ген*, локализующийся в Хр22.3. Отсутствие гена, продуцирующего аносмин–1, приводит к синдрому Кальмана, который проявляется снижением или отсутствием секреции гонадотропинов и гипосмии из-за нарушения развития обонятельной луковицы.

Гипофизарные гонадотропины

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны – гликопротеины, состоящие из двух субъединиц: α-субъединица – общая для всех гликопротеинов гипофиза, β-субъединица придаёт гормонам специфичность. β-субъединица состоит из 115 аминокислот с двумя боковыми углеводными цепями. Хорионический гонадотропный гормон человека (ХГЧ), синтезируемый плацентой, идентичен по структуре лютеинизирующему гормону за исключением дополнительных 32 аминокислот и углеводных групп.

ЛГ и ФСГ синтезируются одними и теми же гонадотрофными клетками. Гонадотрофы разбросаны по всей передней доле гипофиза и граничат с базальной мембраной капилляров, что обеспечивает доступ гормонов непосредственно в кровоток. При отсутствии стимуляции, например при заболеваниях, нарушающих секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, эти клетки маленького размера. У кастрированных или при отсутствии гонад, клетки, стимулированные большим количеством гонадотропин-рилизинг-гормона, большие и имеют выпуклую гранулярную эндоплазматическую сеть.

Концентрация гонадотропинов в сыворотке меняется во время полового созревания. Из-за эпизодического характера секреции гонадотропинов единичное определение их концентрации не отражает динамику секреции гормонов.

Гонадотропин-рилизинг-гормон должен стимулировать секрецию гонадотропинов до воздействия любых факторов, которые могут её нарушить. При стимуляции Гн-РГ половые гормоны и гонадные пептиды могут изменять секрецию гонадотропина. Ингибирование по принципу отрицательной обратной связи наблюдают в виде уровня лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в гипоталамусе и гипофизе под действием половых гормонов. Иллюстрацией этого могут служить лица с дисгенезией гонад, у которых в младенческом возрасте и во время полового созревания имеются высокие концентрации ЛГ и ФСГ.

Белок ингибин синтезируется яичниками и яичками, а фоллистатин – яичниками. Эти белки обладают прямым ингибирующим действием на секрецию ФСГ в гипофизе. Прогестерон снижает частоту импульсной секреции ЛГ.

Низкие концентрации эстрадиола снижают секрецию гонадотропинов. При более высоких концентрациях действует принцип положительной обратной связи.

Таким образом, увеличение концентрации эстрадиола (>200 – 300 пг/мл), продолжающееся более 48 ч, запускает выброс лютеинизирующего гормона из гонадотрофов гипофиза, что приблизительно через 12 ч стимулирует овуляцию.

Несколько шагов должны подготовить ось «гипоталамус – гипофиз – гонады» к положительной обратной связи, включая наличие достаточно большого пула лютеинизирующего гормона, высвобождение которого стимулирует синтез эстрогенов в яичниках. Эстрадиол делает гипофиз чувствительным к воздействию гонадотропин-рилизинг-гормона, что в сочетании с увеличением его пульсовой секреции увеличивает секрецию ЛГ. Таким образом, фолликул должен иметь достаточный размер для синтеза соответствующего количества эстрогенов для появления эффекта положительной обратной связи, в гипофизе должно быть достаточное количество лютеинизирующего гормона для быстрого высвобождения и получения эффекта всплеска. Гипоталамус должен секретировать Гн-РГ в количестве, достаточном для стимуляции высвобождения гормонов в гипофизе.

Половые гормоны

Тестостерон синтезируется клетками Лейдига в яичках. В кровотоке большая часть его связана с глобулином, связывающим половые гормоны. Оставшийся свободный тестостерон находится в активной форме. В клетках-мишенях гормон диссоциирует с отщеплением связывающего протеина, проникает внутрь клетки и может быть преобразован в дигидротестостерон с помощью 5а-редуктазы II типа или в эстроген с помощью ароматазы.

Эффекты тестостерона отличаются от эффектов дигидротестостерона, поскольку при отсутствии последнего не происходит полной вирилизации плода. Рецепторы андрогенов имеют большее сродство к дигидротестостерону, чем к тестостерону. Тестостерон подавляет секрецию лютеинизирующего гормона, поддерживает функционирование вольфовых протоков и вызывает формирование мужского внешнего вида. Дигидротестостерон отвечает за вирилизацию наружных половых органов и большую часть вторичных сексуальных характеристик полового созревания, включая рост полового члена, увеличение предстательной железы, андроген-индуцированное выпадение волос и рост бороды. Тестостерон способствует развитию мышц, стимулирует ферментативную активность печени и синтез гемоглобина, но для стимуляции созревания костей в области эпифизиальной пластинки он должен быть преобразован в эстрогены.

ФСГ связывается со специфическими рецепторами на поверхности клеток Сертоли и вызывает увеличение массы семявыносящих протоков и невыясненным способом поддерживает образование спермы.

Эстрогены синтезируются в основном фолликулярными клетками яичников, проходя те же этапы, что при синтезе тестостерона с конечным процессом ароматизации. После начала овуляции ЛГ влияет в основном на тека-клетки яичника. ФСГ присоединяется к поверхностным рецепторам клеток клубочковой зоны и стимулирует превращение тестостерона в эстрогены.

У человека основной активный эстроген – эстрадиол, циркулирующий в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны. Он воздействует на развитие грудных желёз и матки, распределение жировой ткани и увеличение минеральной плотности костей. Низкие концентрации эстрадиола определить трудно.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Активин и ингибин.

У мужчин ингибин синтезируется клетками Сертоли, у женщин – гранулёзными клетками яичников и плацентой. Он подавляет секрецию ФСГ гипофизом, поэтому различную концентрацию ЛГ и ФСГ в сыворотке нельзя объяснить исключительно стимулирующим воздействием гонадотропин-рилизинг гормона гипоталамуса.

Активин – субъединица ингибина, имеющая противоположный эффект, выражающийся в стимуляции секреции ФСГ в гипофизе.

Секреция ингибина В у мальчиков и девочек повышается в начале полового созревания и достигает плато. У мальчиков в течение первых 1–1,5 лет после рождения концентрация ингибина В выше, чем у взрослых мужчин, что отражает активность яичек во время этого раннего периода. Отсутствие ингибина из-за недоразвития гонад в подростковом и взрослом возрасте приводит к большему повышению концентрации ФСГ, чем ЛГ в сыворотке.

Антимюллеров гормон

Антимюллеров гормон (АМГ) принадлежит к тому же семейству, что и ингибин. Его продуцируют клетки Сертоли яичек плода мужского пола и гранулёзные клетки яичников плода женского пола. В норме у мальчиков уровень АМГ высок до рождения и в периоде новорождённости, затем он падает. Дальнейшее снижение происходит при наступлении половой зрелости. У новорождённых девочек концентрация АМГ низкая.

Пациенты с дисгенезией яичек имеют сниженный уровень АМГ. У мужчин с опухолями клеток Сертоли и женщин с гранулёзоклеточными опухолями уровень гормона повышен. По его наличию можно отличить пациентов с врождённой анорхией от пациентов с неопущением яичек.

Адренархе.

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион синтезируются в ретикулярной зоне коры надпочечников. За два или более лет до повышения секреции гонадотропинов и половых гормонов секреция их возрастает. Этот процесс (адренархе) у здоровых лиц начинается в 6–8 лет и продолжается до конца полового созревания. Адренархе начинается в результате повышения активности 17-,20-лиазы и 17а-гидроксилазы и вызывает ускорение роста (скачок роста в середине детства), секрецию апокриновых потовых желёз, оволосение лобка и подмышек и увеличение костного возраста.

По-видимому, наличие или отсутствие адренархе не влияет на начало полового созревания. У детей с аддисоновой болезнью и у детей с преждевременным адренархе гонадархе наступает своевременно. Таким образом, в норме во время полового созревания адренархе временно координируется с гонадархе, но, видимо, не играет особой роли в прогрессировании последнего.

11.6. ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ РАЗВИТИЕ

Преждевременным половым развитием называют симптомокомплекс, характеризующийся появлением вторичных половых признаков до 9 лет у мальчиков и до 8 лет у девочек.

В основу классификации синдрома ППР положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патогенетического процесса в системе гипоталамус-гипофиз-гонады-надпочечники. Выделяют истинные или центральные формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью центральной части гонадостата гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых стероидов гонадами в данном случае является следствием стимуляции гонад гонадотропинами. Ложные или периферические формы ППР обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолями половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов.

В самостоятельную группу выделяют так называемые гонадотропиннезависимые формы ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями. При всех перечисленных формах заболевания полное развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков, увеличивается объем гонад, ускоряется скорость роста и костного созревания, которые отражают системное влияние половых стероидов на организм ребенка. Клинические варианты ППР, обладающие данным комплексом признаков, определяются как полная форма ППР. Помимо этого, выделяются так называемые парциальные (неполные) формы ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (преждевременное телархе). Существуют также варианты ППР, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания: ППР на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза.

Необходимо отметить, что не существует четкой грани между истинными и ложными формами ППР. Ложные формы заболевания, обусловленные наличием гормонпродуцирующих опухолей гонад, врожденной дисфункцией коры надпочечников, автономно активированной функцией гонад при синдроме Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева и тестотоксикозе, могут спонтанно трансформироваться в истинные формы заболевания, что связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной оси. В этой связи существующую классификацию ППР следует рассматривать как достаточно условный, рабочий вариант.

Классификация преждевременного полового развития

1. Истинное преждевременное половое развитие

Идиопатическое

Церебральное

Опухоли ЦНС

(гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна 3-го желудочка, пинеаломы)

Поражение ЦНС неопухолевого генеза

(арахноидальные кисты 3-го желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое вмешательство)

Врожденные синдромы
Нейрофиброматоз 1 типа
Туберозный склероз
Синдром Расселя-Сильвера
Синдром ВанВайк-Грумбаха (при некомпенсированном первичном гипотиреозе)
Истинное ППР при длительном воздействии половых стероидов
(позднее лечение ВДКН, после удаления стероидных опухолей)
2. Ложное преждевременное половое развитие
У мальчиков
ХГЧ-секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации
Опухоли яичек (лейдигомы)
Опухоли надпочечников (андростеромы)
Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21- и 11β-гидроксилазы)
У девочек
Опухоли яичников
(гранулезоклеточные, овариальные карциномы)
Опухоли надпочечников (кортикоэстромы)
Овариальные фолликулярные кисты
3. Гонадотропиннезависимые формы
Синдром Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева
Тестотоксикоз
4. Неполные формы преждевременного полового развития
Ускоренное пубархе
Ускоренное телархе

Истинное преждевременное половое развитие

Этиология, патогенез

Истинная форма ППР обусловлена преждевременной активацией импульсной секреции гипоталамического пульсового генератора Гн-РГ, повышающего секрецию гонадотропных гормонов – ЛГ и ФСГ. Эта форма заболевания встречается у 90% девочек и 47% мальчиков с ППР. У подавляющего большинства пациентов с истинным ППР выявляется различная патология ЦНС, эти формы ППР называют церебральными. Поражения ЦНС могут носить различный характер. Наиболее частыми являются посттравматические (включая родовую травму), поствоспалительные или врожденные изменения ЦНС, приводящие к повышению внутричерепного давления. У 45–75% больных с церебральными формами ППР выявляются опухоли и доброкачественные врожденные объемные образования ЦНС. Диагноз идиопатической формы ППР основан на исключении органической церебральной патологии. Идиопатическая форма заболевания встречается преимущественно у девочек. Церебральные формы, особенно связанные с опухолями ЦНС, встречаются чаще у мальчиков. Расширение в настоящее время диагностических возможностей, в том числе проведение МРТ и КТ головного мозга, позволяет в большинстве случаев подтвердить церебральный генез заболевания. Конституциональная форма ППР встречается у 0,6% детей в популяции и носит отчетливый наследственный характер. Вторичные половые признаки у детей с этой формой заболевания появляются в возрасте, близком к раннему варианту физиологического пубертата: от 6 до 8 лет у девочек и от 7 до 9 лет у мальчиков.

Опухоли ЦНС, сопровождающиеся ППР, чаще локализуются в области заднего гипоталамуса, дна третьего желудочка, серого бугра.

Гипоталамическая гамартома– наиболее часто выявляемое образование ЦНС у детей с истинным ППР до 3 лет жизни. Различий в частоте встречаемости между полами не отмечено. Гамартома представляет собой врожденный вариант нарушения формирования мозга. Характерной чертой гамартомы является отсутствие продолженного роста и сдавления окружающих тканей. Существует три варианта локализации гамартомы в пределах гипоталамуса. Чаще встречается инфрагипоталамический (педункулярный) тип, при котором гамартома соединяется с вентральной поверхностью гипоталамуса узкой ножкой, не вызывая его смещения и деформации. Реже встречается интрагипоталамический (сесильный) тип, при котором гамартома замещает часть серого бугра и прилежит к его вентральной поверхности на широком основании. Супрагипоталамический тип гамартом располагается в области хиазмы 3-го желудочка и прилежит к серому бугру с его дорзальной поверхности. Гамартома обычно имеет округлую форму, небольшие размеры и редко превышает 1,5 см в диаметре. Визуальная диагностика гамартомы возможна только при проведении МРТ. Гамартома выявляется как однородное, растущее из среднего бугра образование, имеющее четкий контур. На Т1-взвешенных томограммах гамартома изоинтенсивна белому веществу, на Т2-взвешенных – немного интенсивнее его.

Гамартома, сопровождающаяся клиникой ППР, представляет собой эктопию гипоталамической ткани, содержащей нейроны, секретирующие Гн-РГ. Причиной этого является патология миграции Гн-РГ-секретирующих нейронов, происходящей в раннем эмбриогенезе. Эти нейроны, находясь вне пределов гипоталамуса, не подвергаются воздействию физиологических факторов, ингибируюших секрецию Гн-РГ в допубертатный период, и функционируют как эктопический генератор импульсной секреции Гн-РГ. В результате происходит преждевременная активация секреции гонадотропных и половых гормонов, что приводит к манифестации истинного ППР.

Помимо ППР, гамартомы гипоталамической локализации могут сопровождаться неврологическими и поведенческими аномалиями. Типичными для сесильного типа гамартом являются приступы насильственного смеха (gelasticseizures). Часто отмечается эмоциональная лабильность, агрессивность, снижение памяти, возможно снижение интеллекта. Супрагипоталамический тип локализации гамартомы может вызывать синдром несахарного диабета. Гамартомы могут также сочетаться с врожденными аномалиями развития: краниофациальные деформации, дисплазии скелета, пороки сердца, полидактилия. Отмечено сочетание гамартомы с нейрофиброматозом 1-го типа.

Глиомы как причина истинного ППР встречаются значительно реже. Большинство глиом, сопровождающихся клиникой ППР, локализуется в области хиазмы и дна 3-го желудочка или распространяются вдоль оптического тракта. Подавляющее большинство глиом обладает низкой пролиферативной активностью и представляет собой доброкачественные пилоидные астроцитомы, обладающие тенденцией к медленному росту Анапластические астроцитомы встречаются преимущественно у взрослых. Глиомы представляют собой однородную массу, сходную по плотности с веществом мозга. Оптические глиомы небольших размеров могут манифестировать только симптомами ППР, большие размеры опухоли

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

хиазмы и дна 3-го желудочка могут сопровождаться явлениями несахарного диабета, СТГ-дефицита, визуальными нарушениями и общемозговыми симптомами, связанными с повышением внутричерепного давления.

С наибольшей частотой оптическая глиома как причина ППР может наблюдаться при системном заболевании – нейрофиброматозе 1 типа (болезни Реклингаузена). Это заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и встречается с частотой 1:3500. Мальчики болеют в 2 раза чаще, чем девочки. Заболевание обусловлено мутацией гена, кодирующего синтез нейрофибромина – белка, супрессирующего пролиферацию клеток. Клинические симптомы отличаются высокой вариабельностью даже у членов одной семьи. Типичным для данного заболевания является наличие пигментных пятен светло-коричневого цвета более 5 мм в диаметре, появляющихся и увеличивающихся после 5 лет, нейрофибром различной, в том числе и интракраниальной локализации, гамартом радужки (узлы Лиша), костных дисплазий. Характерным проявлением нейрофиброматоза 1 типа являются глиомы оптического тракта. Опухоль имеет эндофитный характер роста, может поражать оба зрительных нерва и хиазму, обладает ограниченной способностью к росту. Возможен спонтанный регресс опухоли в течение 6–10 лет. Глиомы этого типа гораздо чаще сопровождаются клиникой ППР, чем глиомы, поражающие хиазму и дно 3-го желудочка.

Достаточно часто симптомы ППР или ускоренного пубертата развиваются сразу после оперативного удаления или облучения глиом хиазмально-оптической локализации.

Среди неопухолевых причин центрального ППР наиболее частыми являются арахноидальные кисты хиазмально-селлярной области и дна 3-го желудочка, гидроцефалия и последствия перинатальной или приобретенной травмы головного мозга, менингита, энцефалита.

Глиомы и арахноидальные кисты сопровождаются симптомами истинного ППР лишь при однотипной их локализации в области дна 3-го желудочка и в хиазмально-оптической области. Патогенетические механизмы ППР могут реализоваться через механическое раздражение ядер заднего гипоталамуса данными образованиями, а также через влияние на гипоталамические ядра повышенного внутричерепного давления. В настоящее время выдвигается гипотеза о первичной роли астроглиальных клеток в инициации ППР. Предполагается, что стимуляция или раздражение клеток астроглии способно значительно увеличить секрецию пролиферативного пептида трансформирующего фактора роста α (ТФР α). Последний, в свою очередь, обладает способностью стимулировать Гн-РГ-нейроны, расположенные в преоптических ядрах гипоталамуса. Однако окончательно патогенетические механизмы центральных форм ППР в настоящее время не выяснены.

К редким причинам истинного ППР также относят туберозный склероз, синдром Рассела-Сильвера, нелеченный первичный гипотиреоз, поздно начатое лечение врожденной дисфункции коры надпочечников и удаление стероидпродуцирующих опухолей надпочечников и гонад.

Туберозный склероз (синдром Бурневиля) относится к системным факоматозам – врожденным дисплазиям эмбриональной эктодермы (кожи, ЦНС, тканей глаза) и эндодермы (эпителиальной выстилке желудочно-кишечного тракта). К этой же группе заболеваний относят и нейрофиброматоз 1 типа. Заболевание

имеет аутосомно-доминантный тип наследования, частота встречаемости 1:500 000 жителей. Поражения могут затрагивать практически любые органы. Патогномоничными являются множественные гамартомы головного мозга, сетчатки и внутрижелудочковая гигантская астроцитома, расположенная субэпидермально в области межжелудочкового отверстия, вызывая обструктивный тип гидроцефалии. В клинической картине преобладают неврологические симптомы: множественные полиморфные эпилептические припадки и резкое снижение интеллекта вплоть до идиотии. ППР встречается в 14% случаев и является следствием церебральных повреждений.

Синдром Расселя-Сильвера– врожденное заболевание, характеризующееся внутриутробной и постнатальной задержкой роста и нарушениями формирования скелета. Вес при рождении низкий при доношенной беременности. Характерным является недоразвитие лицевого скелета, его своеобразная треугольная форма, опущенные углы рта. Нередко наблюдается асимметрия туловища и конечностей. Половое развитие начинает прогрессировать в 5–6 лет и имеет гонадотропин-зависимый характер.

Синдром Ван-Вика-Грамбаха– преждевременное половое развитие у детей при поздно диагностированном нелеченном первичном гипотиреозе. Симптомы ППР появляются в возрасте 5–7 лет на фоне тяжелого некомпенсированного первичного гипотиреоза. Клинические проявления ППР имеют определенные особенности. Для девочек характерно двустороннее кистозное увеличение яичников, увеличение молочных желез и отсутствие вторичного оволосения, лакторея и раннее менархе, не сопровождающееся становлением регулярного менструального цикла. У мальчиков наблюдается увеличение яичек при отсутствии или слабой выраженности симптомов андрогенизации. При гистологических исследованиях обнаруживается только гиперплазия тубулярного эпителия и слабая выраженность клеток Лейдига. Дифференцировка костей скелета у детей обоего пола задержана.

При гормональном обследовании выявляется значительное повышение уровней ТТГ и ПРЛ, что характерно для некомпенсированного первичного гипотиреоза. Уровень ЛГ и ФСГ также повышен, однако реакция на стимуляцию ЛГ-РГ незначительная. На фоне назначения терапии тиреоидными гормонами отмечается исчезновение симптомов ППР.

Механизм развития этого синдрома остается неизвестным. Предполагается вероятная активация гонадотропной секреции параллельно с существующей гиперсекрецией пролактина и ТТГ по принципу overlap (перекрестного) механизма. Однако своеобразная клиническая симптоматика заболевания свидетельствует только о частичной гонадной активности, которая может вызываться только воздействием ФСГ, без участия ЛГ. Предполагается, что чрезвычайно высокий уровень ТТГ способен оказывать ФСГ-подобный эффект на гонады, вызывая характерную клиническую картину синдрома Ван-Вика-Грамбаха. Назначение тиреоидной терапии приводит к снижению уровня ТТГ и регрессу вторичных половых признаков.

Позднее начало лечения врожденной дисфункции коры надпочечников может привести к развитию истинного ППР. Этот же феномен наблюдается после удаления стероидпродуцирующих опухолей надпочечников и гонад, при блокаде андрогеновой продукции при тестотоксикозе. Как правило, прогрессирование

истинного полового развития у этих пациентов отмечается в тех случаях, когда костный возраст достигает пубертатных значений: 11–12 лет у девочек и 13–13,5 лет у мальчиков. Механизм подобной трансформации может быть объяснен активацией центральных процессов, контролирующих наступление пубертата при определенном критическом уровне соматического развития, достигаемого периферической продукцией половых стероидов. Этот процесс является необратимым и не может регрессировать при устранении источника избыточной секреции половых стероидов (лечение ВДКН или хирургическое удаление опухоли).

Клинико-гормональная характеристика.

Особенности полового развития. Истинное ППР манифестирует, как правило, в возрасте 3–5 лет. Исключение составляют больные с гипоталамической гамартомой, при которой симптомы ППР появляются до 3 лет. У девочек увеличиваются молочные железы, эстрогенизируются наружные гениталии. В большинстве случаев появляется половое оволосение, однако его интенсивность значительно меньше, чем у девочек в течение нормального пубертата. Также не характерны и другие андрогензависимые симптомы полового созревания: акне, жирная себорея, активность потовых желез. Эти симптомы у девочек с ППР появляются после 6–7 лет, когда происходит физиологическая активация андрогеновой функции надпочечников – адренархе.

При высокой активности патологического процесса начинаются менструации, которые могут носить регулярный характер. Для девочек с гипоталамической гамартомой характерно чрезвычайно раннее начало менструаций – спустя несколько месяцев после замеченного увеличения молочных желез. Однако у 50–60% девочек с истинным ППР менструации могут отсутствовать в течение 5–6 лет после появления вторичных половых признаков. Проведение УЗИ малого таза выявляет увеличение яичников, наличие в них крупных фолликулов. Однако степень увеличения яичников не всегда соответствует стадии достигнутого пубертата. Эхографические размеры матки увеличены до пубертатных размеров.

У мальчиков увеличиваются размеры яичек и полового члена, появляются акне, специфическое потоотделение, половое оволосение, грубеет голос, увеличивается мышечная масса. В отличие от девочек, имеющих большую вариабельность в интенсивности процессов полового созревания, у мальчиков быстро прогрессируют вторичные половые признаки и увеличивается объем яичек.

Особенности роста. У детей обоего пола увеличивается скорость роста, достигая 10–15 см в год, что характерно для пубертатного «ростового скачка». Ускорение скорости роста можно отметить за 6–12 мес. до появления вторичных половых признаков. Также отмечается ускорение дифференцировки костей скелета, что приводит в дальнейшем к преждевременному закрытию зон роста и значительному снижению конечного роста. Средний конечный рост девочек с истинным ППР колеблется от 146 до 150 см, мальчиков – от 150 до 156 см. Ускорение «костного возраста» наиболее точно отражает интенсивность процесса полового созревания. Максимальное ускорение костного созревания отмечено практически у всех детей с гипоталамической гамартомой. Конечный рост этих детей колеблется от 135 до 148 см. У детей с объемными образованиями, локализующимися в хиазмальной области, возможно сочетание ППР с дефицитом СТГ. В этих случаях ускорение скорости роста практически отсутствует, однако дифференцировка костного скелета ускоряется, как и у остальных детей с ППР.

Психоневрологические особенности. В психоневрологическом статусе детей с истинным ППР часто отмечаются черты так называемого органического психосиндрома: двигательная и эмоциональная расторможенность, эйфоричность поведения с назойливостью, недостаточным чувством дистанции. У мальчиков может наблюдаться агрессивность, аффективное поведение. Для детей обоего пола характерна своеобразная рассудительность, подражание взрослой манере поведения, что, возможно, объясняется вынужденным пребыванием таких детей в среде взрослых, в изоляции от детского коллектива. Общий уровень интеллекта у детей, как правило, не страдает. Для детей с гипоталамическими гамартомами характерны более выраженные психоневрологические нарушения. Наиболее патогномоничными симптомами для этих больных являются параксизмальные состояния с приступами так называемого насильственного смеха («gelasticseizures»). Эти приступы могут проявляться с частотой от нескольких раз в сутки до 2–3 раз в неделю (возможно, в таких случаях приступы остаются незамеченными). Приступы возникают при отсутствии внешних стимулов, могут сопровождаться выключением сознания по типу абсансов, страхом или яркими зрительными образами.

Гормональные характеристики. Базальные уровни гонадотропных гормонов могут быть в пределах пубертатных значений, однако у 30–50% детей они могут находиться в пределах препубертатных нормативов. Более информативно определение ЛГ, ФСГ в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ. На фоне стимуляционной пробы с ЛГ-РГ отмечается отчетливое повышение ЛГ и ФСГ, соответствующее пубертатным нормативам. Основным гормональным маркером истинного ППР является характер ответа ЛГ на стимуляцию ЛГ-РГ. В случае истинного ППР стимулированный уровень ЛГ должен превышать 10 мЕД/мл.

Уровни адреналовых андрогенов – ДГЭА и ДГЭА-С при истинном ППР у детей до 7–8 лет соответствуют хронологическому возрасту, в более старшем возрасте отмечается соответствие уровней адреналовых андрогенов костному возрасту. Это свидетельствует о независимом процессе созревания гонадной и адреналовой оси.

Гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие

Выделение гонадотропиннезависимых форм ППР в самостоятельную патогенетическую форму произошло достаточно недавно, когда расширение диагностических возможностей позволило доказать спонтанную активацию функции гонад без гонадотропной стимуляции и без признаков опухолевого перерождения гонад. Достижения в области молекулярной биологии позволили подойти к пониманию патогенетических процессов, приводящих к уникальной ситуации – спонтанному созреванию половых желез без участия гонадотропного стимула. В настоящее время к гонадотропиннезависимым формам ППР относят два заболевания:синдром Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева и семейную форму ППР у мальчиков – тестотоксикоз.

Патогенез гонадотропиннезависимых форм ППР.

Достижения в области молекулярной биологии в последнее десятилетие позволили подойти к пониманию автономного процесса активации гонад при тестотоксикозе и синдроме Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева. Патологические нарушения при этих синдромах затрагивают процесс передачи сигнала от рецепторного комплекса, расположенного на клеточной мембране, к универсальному

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

внутриклеточному посреднику – цАМФ. Рецепторы к гонадотропным гормонам локализуются на поверхностной мембране клеток-мишеней (клеток Лейдига в тестикулах, клетках гранулезы и теки в яичниках). Рецепторы ЛГ и ФСГ имеют общую структуру, состоящую из одиночной полипептидной цепи, формирующей 7 типичных спиралей, проходящих через клеточную мембрану (трансмембранные фрагменты рецептора). N-терминальный конец рецептора расположен экстрацеллюлярно и обеспечивает связывание гонадотропных гормонов. С-терминальный конец молекулы рецептора расположен интрацеллюлярно и сопряжен структурно и функционально с G-протеиновым комплексом). G-протеиновый комплекс играет основную роль в передаче сигнала от активированного гонадотропинами рецептора к внутриклеточному цАМФ. G-протеиновый комплекс представляет собой гетеротример, состоящий из 3 субъединиц: α, β и γ. α-субъединица является основной в процессе передачи сигнала. В неактивном состоянии α-субъединица входит в состав гетеротримера и связана с гуанидинфосфатом (ГДФ). Активированный воздействием гонадотропинов рецептор катализирует высвобождение α-субъединицы из гетеротримера и ее связывание с гуанидинтрифосфатом. α-субъединица становится активной и способна активировать аденилатциклазу – фермент, превращающий АТФ в активную форму – цАМФ. После этого становится возможным каскад реакций, обеспечивающий ответ клетки на гонадотропный стимул. Завершается процесс гидролизом ГТФ, диссоциацией α-субъединицы от аденилатциклазы и возвращением ее в состав гетеротримера.

Основные патогенетические нарушения при гонадотропиннезависимых формах ППР обусловлены патологическими изменениями комплекса «рецептор-G-протеин». При синдроме Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева основным патогенетическим механизмом развития многочисленных органных и метаболических нарушений считают мутацию гена Gsα-протеина (α-субъединицы гуанин-нуклеотидсвязывающего протеина). Появление мутантных форм G-белков приводит к постоянной активации цАМФ, не требующей присутствия тропных гормонов, и автономной гормональной секреции, в частности, эстрогенов в персистирующем фолликуле. Аналогичным образом возможна активация и других эндокринных желез при синдроме МОБ. Мутации гена носят соматический характер, происходят в период раннего эмбриогенеза. Мутантный ген имеет мозаичное распределение, что определяет распространенность и выраженность патологических изменений. Все найденные мутации локализованы в 201 положении структуры гена Gsα-протеина и приводят к замене аминокислотной последовательности кодируемого этим геном белка.

При тестотоксикозе причиной заболевания служит наличие активирующих мутаций в гене рецептора ЛГ, приводящих к повышению сигнальной трансдукции и повышению секреции Т. Наличие мутаций изменяет структуру рецептора, приводя к постоянному связыванию и активации G-протеинового комплекса, стимулирующего пострецепторную активность клетки. Большинство активирующих мутаций приводит к изменениям в 3-й трансмембранной петле белка-рецептора, где происходит связывание рецептора с G-протеином.

Синдром Мак Кьюн-Олбрайта-Брайцева характеризуется триадой симптомов: пигментными пятнами кофейного цвета с характерными географическими очертаниями, полиостальной фиброзно-кистозной дисплазией и эндокринными нарушениями, самым частым из которых является ППР. Заболевание встречается спорадически и преимущественно у девочек. Отсутствуют сведения о семейных случаях заболевания. Помимо ППР, могут встречаться и другие эндокринные нарушения: двусторонняя адреналовая гиперплазия, тиреотоксикоз неиммунного генеза, узловой и диффузный эутиреодный зоб, гиперпаратиреоз, СТГ-продуцирующие аденомы гипофиза. Описан также ряд соматических нарушений: сердечная тахиаритмия, гипербилирубинемия, гастроинтестинальный полипоз, гиперплазия тимуса, селезенки, поджелудочной железы. Проявление клинических симптомов при синдроме МОБ чрезвычайно вариабельно.

Клинико-гормональная характеристика. Наиболее ярким доклиническим маркером синдрома МОБ являются характерные пигментные пятна, имеющиеся с рождения или появляющиеся в течение первого года жизни. Пятна имеют светло-кофейную окраску и неправильные «географические» очертания, асимметричное расположение, наиболее частой их локализацией является поясничная область, ягодицы, внутренняя поверхность бедер, лицо, шея. Интенсивность кожных проявлений может служить прогностическим показателем тяжести эндокринных и неэндокринных нарушений при синдроме МОБ. ППР при этом синдроме имеет ряд клинических особенностей: раннее начало заболевания, преобладание менструального синдрома, медленное прогрессирование костного созревания, спонтанные ремиссии и спонтанные рецидивы. В яичниках обнаруживаются крупные фолликулярные кисты, секретирующие большое количество эстрогенов. В некоторых случаях кисты могут иметь гигантские размеры и многокамерное строение, имитируя опухоль яичников. В большинстве случаев кисты находятся только в одном яичнике. Киста персистирует в течение нескольких недель или месяцев, затем спонтанно регрессирует, что объясняет волнообразный характер клинических проявлений ППР.

При гормональном обследовании в период активности процесса выявляется чрезвычайно высокий уровень Э2. Уровень гонадотропных гормонов низкий, реакция на введение ЛГ-РГ отсутствует. При достижении пубертатного возраста, несмотря на продолжающуюся персистенцию овариальных кист, происходит активация гонадостата, уровень гонадотропных гормонов в ответ на стимуляцию ЛГ-РГ значительно повышается. В некоторых случаях активация гонадотропной функции происходит в допубертатном возрасте и гонадотропиннезависимый характер ППР сочетается с гонадотропинзависимым. Имеются сообщения о сохраненной фертильности у женщин с синдромом МОБ.

Заболевания щитовидной железы занимают второе после ППР место в эндокринных нарушениях при синдроме МОБ. С наибольшей частотой встречаются случаи узлового зоба, реже – диффузного зоба. Очаговая и диффузная гиперплазия сопровождается тиреотоксикозом, однако могут встречаться и эутиреоидные случаи. Тиреотоксикоз не сопровождается повышением антител к рецептору ТТГ, терапия тиреостатиками неэффективна. Применяется оперативное удаление зоба или радионуклидная терапия. Реже встречаются случаи узловой гиперплазии коры надпочечников с явлениями гиперкортизолизма и СТГ- и пролактин-секретирующие аденомы гипофиза.

Наиболее тяжелым проявлением синдрома МОБ является *фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани*, имеющаяся у 80–90% больных. Процесс костно-фиброзной деформации может быть генерализованным, затрагивая почти все кости скелета. Это приводит к многочисленным тяжелым деформирующим перело-

мам. В более легких случаях костные аномалии выявляются лишь рентгенологически. С наибольшей частотой отмечаются нарушения в трубчатых костях конечностей, костях свода черепа и лицевого скелета. Процесс повреждения костной ткани имеет тенденцию к асимметрии, распределяясь на стороне тела, имеющей пигментные образования. При отсутствии переломов костные повреждения могут проявляться в виде типичной деформации бедра по типу «пастушьего посоха», дугообразном искривлении тибиалных костей и ребер, асимметрии лица. Деформации и переломы являются основным фактором, снижающим конечный рост больных. Конечный рост девочек с синдромом МОБ, не имевших переломов, соответствует 25–50 перцентили.

Среди других неэндокринных проявлений синдрома МОБ с максимальной частотой выявляются кардиоваскулярные нарушения: тахикардия, нарушения сердечного ритма. Эти нарушения могут являться причиной ранней внезапной смерти больных.

Тестотоксикоз–семейная форма ППР у мальчиков, характеризующаяся автономной активацией стероидной и фертильной функции яичек без участия гонадотропной стимуляции. Заболевание встречается у лиц мужского пола в одной семье, имеет аутосомно-доминантный тип наследования, возможны спорадические случаи.

Клинико-гормональная характеристика. Характерно раннее начало и быстрое прогрессирование клинических симптомов ППР. Выраженная андрогенизация приводит к раннему закрытию зон роста и резкому снижению конечного роста больных. При проведении тестикулярной биопсии выявляется преждевременное созревание клеток Лейдига и герминативных клеток с явлениями сперматогенеза. В ряде случаев выявляется односторонняя и двусторонняя аденоматозная гиперплазия клеток Лейдига. Однако у большинства больных объем яичек увеличен незначительно и не соответствует уровню определяемого Т и стадии достигнутого пубертата. Возможной причиной этого несоответствия является первоначальная стимуляция клеток Лейдига, созревание сперматогенного эпителия, составляющего 60% объема яичек, запаздывает. При гормональном исследовании выявляют низкие показатели ЛГ и ФСГ – базальные и стимулированные ЛГ-РГ. Уровень Т значительно повышен и соответствует нормам для взрослых мужчин. Однако в пубертатном возрасте устанавливается гипоталамо-гипофизарный контроль тестикулярной функции, у взрослых субъектов возможна нормальная фертильность, однако описаны случаи развития первичной тестикулярной недостаточности.

Неполные формы преждевременного полового развития

Преждевременное адренархе

Патогенез. Преждевременное адренархе характеризуется ранним изолированным появлением вторичного полового оволосения у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет. Чаще это состояние наблюдается у девочек в возрастной период от 6 до 8 лет. Те случаи, при которых половое оволосение появляется в возрастных пределах нормального пубертата, но предшествует симптомам гонадной активности (у девочек – увеличение молочных желез, у мальчиков – увеличение объема гонад), обозначают как ускоренное адренархе, или «неправильный пубертат». Как преждевременное, так и ускоренное адренархе является следствием ускоренной секреции адреналовых андрогенов сетчатой зоной надпочечников. Маркером преждевременного адренархе является повышенный уровень ДГЭА-С. Процесс усиления биосинтеза ДГЭА-С обусловлен повышением 17, 20-лиазной активности фермента Р450с17. В дальнейшем процесс дисрегуляции, связанный с повышением 17, 20-лиазной активности, может происходить и в яичниках. У девочек, имевших в анамнезе ускоренное адренархе, часто развивается синдром поликистозных яичников. Предполагается, что ведущая роль в активации этого процесса принадлежит инсулину и ИРФ–1. Гиперинсулинемия часто выявляется у девочек с преждевременным и ускоренным адренархе, как и у девушек с синдромом поликистозных яичников.

Преждевременное адренархе может быть проявлением неклассической формы ВДКН, в частности дефицита 21 ОН-гидроксилазы и 3β-гидроксистероиддегидрогеназы. Частота неклассических вариантов 21-гидроксилазной недостаточности в общей популяции очень высока – до 0,3%. В некоторых этнических группах неклассическая форма заболевания встречается еще чаще: 1,6% в Югославии, 1,9% в Испании, 3, 7% у евреев западной Европы (Ashkenazi). При неклассических формах заболевания снижение активности фермента 21-гидроксилазы колеблется в достаточно широких пределах и может составлять 20–60% от нормальных значений.

Клинико-гормональные характеристики. У детей с преждевременным адренархе чаще развивается оволосение в области лобка, реже лобковое и аксиллярное оволосение. Степень оволосения незначительна, обычно соответствует 2-й стадии по Tanner. Может отмечаться небольшое усиление активности потовых и сальных желез. У девочек никогда не выявляется вирилизации наружных гениталий. Скорость роста незначительно ускорена, костный возраст может опережать фактический на 1–2 года. Конечный рост этих детей соответствует генетически программированному росту. При ультразвуковом исследовании размеры матки и яичников соответствуют фактическому возрасту девочки. У мальчиков объем яичек не превышает 3–4 мл. При гормональном обследовании уровень ДГЭА-С повышен и соответствует пубертатным значениям – более 1000 ммоль/л. Уровень Т не повышается. Показатели ЛГ и ФСГ как базальные, так и стимулированные соответствуют допубертатному уровню.

У детей с неклассическим вариантом 21-гидроксилазной недостаточности в связи с различной степенью выраженности ферментативного дефекта клинические проявления гиперандрогении могут быть чрезвычайно вариабельны. Дети с неклассической формой заболевания не имеют симптомов постнатальной вирилизации. При рождении наружные гениталии девочки сформированы по женскому типу. В редких случаях возможно небольшое увеличение клитора и высокая задняя спайка на промежности, формирующая воронкообразный вход в вагину. У детей обоего пола наиболее частым симптомом неклассической формы заболевания является раннее появление лобкового и аксиллярного оволосения. Отмечается также небольшое ускорение скорости роста и костного созревания, однако конечный рост этих детей соответствует генетическому ожидаемому росту.

У девочек пубертатного возраста и у взрослых женщин легкий дефект 21-гидроксилазы проявляется в виде гирсутизма. Возможно нарушение менструальной функции и формирование поликистозных яичников, что приводит к бесплодию. Однако у 50% женщин с неклассической формой 21ОН-дефицита репродуктивная функция не нарушена.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Гормональным маркером неклассической формы 21-гидроксилазного дефицита служит 17ОН-прогестерон, определяемый на фоне стимуляции АКТГ. Для большинства случаев неклассической формы 21-гидроксилазного дефицита характерен повышенный уровень как базального, так и стимулированного 17ОН-прогестерона. Реже может отмечаться нормальный базальный уровень 17ОН-прогестерона, однако его ответ на стимуляцию может повышать базальные значения более чем в 4–5 раз. Такой же характер гормонального ответа может наблюдаться у лиц с гетерозиготным носительством 21-гидроксилазного дефицита.

Преждевременное телархе

Патогенез. Изолированное увеличение молочных желез у девочек – преждевременное телархе – является наиболее часто встречаемым доброкачественным вариантом ППР. В большинстве случаев это состояние наблюдается у девочек до 3 лет жизни: до 1% девочек этого возраста имеют увеличение молочных желез. Имеются сведения о высокой частоте недоношенности и низком весе при рождении среди этих девочек. Причиной развития преждевременного телархе считают транзиторное повышение уровня ФСГ, обусловленное незрелостью системы гонадостата. Транзиторная активация секреции ФСГ может приводить к созреванию овариального фолликула и кратковременной эстрогенной стимуляции.

Клинико-гормональная характеристика. Увеличение молочных желез у большинства девочек выявляется в течение первого года жизни. Степень их развития обычно не превышает 2-й стадии по Tanner. Ареолы не имеют признаков эстрогенизации. Наружные гениталии девочек развиты соответственно возрасту. Достаточно часто выявляется небольшая отечность вульвы. При ультразвуковом исследовании размеры матки и яичников соответствуют возрасту однако могут определяться небольшие овариальные фолликулы диаметром 0,4–0,8 мм. Показатели роста и костного созревания соответствуют возрасту ребенка. Скорость роста и костный возраст соответствуют возрасту. Базальные значения ЛГ, ФСГ и Э2 низкие. Стимуляция ЛГ-РГ приводит к значительному повышению уровня ФСГ (у детей первого года жизни могут повышаться оба гонадотропных гормона, но уровень ФСГ повышается более значительно). У 90% детей наблюдается регресс железистой ткани после 3 лет. В дальнейшем пубертат наступает в нормальные сроки. Однако у части детей процесс может прогрессировать, трансформируясь в истинное ППР. Особенно тщательного обследования требуют девочки, у которых изолированное увеличение молочных желез началось после 2–3 лет. Эти дети с большей вероятностью могут иметь прогрессирующее половое развитие.

Общие принципы диагностики и дифференциальной диагностики различных форм преждевременного полового развития

Основной целью диагностики и дифференциальной диагностики преждевременного полового развития является: 1) определение формы заболевания (полной или неполной), 2) выявление характера активации гонадной функции (гонадотропинзависимого и гонадотропиннезависимого), 3) определение источника повышения секреции гонадотропных и половых гормонов. Для решения этих задач ключевыми являются результаты пробы с люлиберином и данные визуальных методов диагностики (МРТ головного мозга, надпочечников, ультразвуковое исследование гонад). Однако при проведении диагностического поиска следует учитывать особенности клинического статуса больных, сроки манифестации, интенсивность и характер прогрессирования вторичных половых признаков, особенности стероидной секреции.

Оценка клинических и анамнестических данных. Клиническая оценка полового развития проводится на основании классификации Tanner, в которой стадия 1 соответствует допубертатному уровню, стадия 5 – половозрелому уровню. У девочек оценивается степень развития молочных желез и ареолы, тип телосложения, состояние наружных гениталий, менструальная функция, У мальчиков определяется объем яичек (допубертатный объем – менее 3 мл), их консистенция. Кроме того, определяются размеры полового члена, отмечается наличие и частота эрекций, степень развития мускулатуры, изменения голоса, наличие acnevulgaris, степень развития лобкового и аксиллярного оволосения. У детей обоего пола определяют показатели роста и веса тела с расчетом коэффициента стандартного отклонения, выясняют динамику скорости роста.

При анализе анамнестических сведений следует выяснять характер полового развития у родственников, Ранний пубертат у мужчин в семье как по материнской, так и по отцовской линии чрезвычайно характерен для тестотоксикоза. Наличие в семье братьев с преждевременным половым развитием или сестер с клиническими проявлениями вирилизации позволяет предположить врожденную дисфункцию коры надпочечников. Раннее начало заболевания и быстрое прогрессирование вторичных половых признаков характерны для тестотоксикоза и гипоталамической гамартомы. Волнообразный характер появления вторичных половых признаков, сочетающихся с менструальной реакцией, типичен для синдрома Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева.

Клинический осмотр позволяет дифференцировать полные формы ППР от изолированных форм – телархе и пубархе. Изолированное телархе не сопровождается ускорением физического развития, отсутствует влияние эстрогенов на архитектонику тела, наружные гениталии. При изолированном адренархе степень полового развития редко превышает 2-ю стадию по Tanner, отсутствуют молочные железы и эстрогенизация наружных гениталий, степень ускорения роста не превышает 2SD. Выраженная эстрогенизация наружных гениталий, пигментация ареол, наличие кровянистых выделений характерны для эстрогенсекретирующих опухолей яичников. Выраженная андрогенизация при допубертатном объеме яичек у мальчиков заставляет предположить надпочечниковый характер заболевания (андростерома или врожденная дисфункция коры надпочечников). Асимметрия яичек более характерна для опухолей яичек и тестотоксикоза.

При внешнем осмотре следует обратить внимание на возможные симптомы заболеваний, протекающих с клиникой ППР. Наличие крупных кофейного цвета, географической формы пятен, характерных для синдрома МОБ, мелкие множественные пигментные пятна и подкожно пальпируемые мелкие фибромы характерны ддя нейрофиброматоза Реклингхаузена. Клинические симптомы гипотиреоза позволяют предположить синдром ВанВайк-Грумбаха.

Лучевая диагностика. Костное созревание (костный возраст) является важным критерием в оценке больных с ППР, так как отражает степень воздействия половых стероидов на костную ткань. У больных с неполными формами ППР костный возраст не опережает хронологический. Высокий уровень половых гормонов при длительном их воздействии значительно ускоряет костный возраст, что характерно для гипоталамических гамартом, тестотоксикоза, врожденной

дисфункции коры надпочечников. Небольшое ускорение костного возраста при выраженных симптомах андрогенизации характерно для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников. Аналогичная картина может наблюдаться при некоторых опухолях ЦНС (астроцитомы, герминомы), когда преждевременное половое развитие сопровождается дефицитом гормона роста.

Проведение КТ и МРТ обязательно для исключения объемных образований ЦНС. Гипоталамические гамартомы визуализируются только при применении МРТ. Для ХГЧ-секретируюших гермином весьма патогномоничным свойством является активное накопление контрастирующих веществ. Ультразвуковой метод позволяет оценить степень увеличения яичников и матки у девочек, выявить наличие крупных фолликулярных кист при синдроме Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева, диагностировать опухолевое образование яичника. У мальчиков УЗИ позволяет диагностировать опухоли яичка и аденоматозные узлы, характерные для тестотоксикоза. Диагностическая ценность УЗИ для выявления объемных образований надпочечников менее значима, дополнительно следует применять МР- и КТ-методы диагностики.

Гормоналыиая диагностика. Определение уровня половых гормонов в диагностике различных форм ППР не играет ведущей роли. У мальчиков при всех формах заболевания уровень Т значительно повышен. При истинном ППР уровень Т коррелирует со стадией достигнутого пубертата. При тестотоксикозе и опухолях тестикул уровень Т соответствует половозрелому возрасту. У девочек с истинным ППР уровень Э2 при однократном определении может не превышать препубертатных значений. При синдроме Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева концентрация Э2 может превышать 1000 пмоль/л, однако в период регресса овариальных кист уровень Э2 вновь снижается до препубертатных значений. Для диагностики заболевания надпочечников необходимо исследовать уровень предшественников биосинтеза кортизола и андрогенов. При андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников уровень ДГЭА-С черезвычайно высок и не подавляется в ходе дексаметазонового теста. При ускоренном адренархе уровень ДГЭА-С повышен, но остается в пределах пубертатных значений. У детей с классической формой врожденной дисфункции коры надпочечников значительно повышена концентрация 17-ОНП, снижающаяся до нормальных значений при назначении дексаметазона. Неклассическая форма 21-гидроксилазной недостаточности сопровождается умеренным повышением уровня 17-ОНП, концентрация которого повышается более чем в 4–5 раз в ответ на введение синактена.

Однократное определение ЛГ и ФСГ мало информативно в дифференциальной диагностике гонадотропинзависимых и гонадотропиннезависимых форм ППР, так как имеется значительный перекрест гормональных показателей между этими группами заболеваний. Наиболее информативными являются данные ответа ЛГ в ходе теста с люлиберином. Уровень максимального подъема ЛГ на стимуляцию > 10 мЕД/мл характерен для истинного гонадотропинзависимого ППР. У детей с ложными гонадотропиннезависимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений. Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППР соответствует препубертатным нормативам. Для девочек с преждевременным телархе характерен высокий подъем уровня ФСГ, уровень ЛГ повышается незначительно. Такая же картина может наблюдаться и при фолликулярных кистах яичников, однако при больших размерах кисты, сопровождающихся высоким уровнем Э2, подъем ФСГ и ЛГ может отсутствовать. ХГЧ-секретируюшие опухоли характеризуются высоким уровнем иммунореактивного ЛГ, не изменяющегося в ходе теста с люлиберином. Иммуноспецифические методы позволяют непосредственно определять содержание ХГЧ, концентрация которого при этих опухолях в десятки раз превышает норму.

Процедура теста с ЛГ-РГ. Для проведения теста можно использовать препарат люлиберина (ЛГ-РГ) для в/в введения в дозе 50–100 мкг или аналогов люлиберина с 24-часовым сроком действия: диферелин 0,1 п/к или бусерелин по одной капле в каждую ноздрю. Образцы крови при в/в введении ЛГ-РГ берут до и через 30, 60, 90, 120 мин после введения препарата. Максимальный подъем ЛГ фиксируется на 30-й минуте, ФСГ – на 60–90-й минуте теста. При использовании аналогов ЛГ-РГ образцы крови берут до и через 1 ч и 4 ч после введения препарата. У большинства исследуемых подъем ЛГ и ФСГ достигается через 1 ч после введения препарата. Однако у некоторых исследуемых подъем уровня гонадотропинов отмечается только через 4 ч после введения препарата. Интраназальное введение бусерелина может привести к ложноотрицательным результатам (в тех случаях, когда у больного имеется отечность слизистой носа или ее атрофия). Поэтому более достоверные результаты могут быть получены только при применении диферелина 24-часового действия. Кроме того, бусерелин, выпускаемый во флаконах, содержащих 20 мл препарата, не удобен для проведения диагностики в клиниках, где пациенты с патологией полового созревания встречаются редко. В этих случаях целесообразнее использовать аналог диферелин.

Дифференциальная диагностикапреждевременного полового развития

У мальчиков

Истинное преждевременное половое развитие

- Пубертатный базальный уровень гонадотропинов
- Пубертатный стимулированный ЛГ-РГ уровень гонадотропинов, главным образом ЛГ
- Пубертатный уровень тестостерона
- Размеры яичек соответствуют нормальному пубертату
- При наличии объемного образования – характерная КТ- и/или МР-картина

Хорионические гонадотропинсекретирующиеопухоли

- Высокие уровни ЛГ, определяемого РИА-методом, и хорионического гонадотропина
- Отсутствие ответа ЛГ на стимуляцию ЛГ-РГ
- Пубертатный уровень тестостерона
- Небольшое увеличение яичек

Периферическое преждевременное половое развитие

Опухоли яичек

- Низкий базальный уровень гонадотропинов
- Отсутствие ответа гонадотропинов на стимуляцию ЛГ-РГ
- Очень высокий уровень тестостерона
- Одностороннее увеличение яичка

Тестотоксикоз

- Низкий базальный уровень гонадотропинов
- Отсутствие ответа гонадотропинов на стимуляцию ЛГ-РГ
- Пубертатный или очень высокий уровень тестостерона

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- Размер яичек больше допубертатной нормы, но меньше стадии полового развития, возможен односторонний или двусторонний аденоматоз

У девочек

Истинное преждевременное половое развитие

- Пубертатный базальный уровень гонадотропинов
- Пубертатный ответ гонадотропинов на стимуляцию ГН-РГ
- Увеличение яичников и матки
- При наличии объемного образования – характерная КТ- или МР-картина

Периферическое преждевременное половое развитие

Гранулезоклеточные опухоли яичников

- Низкий базальный уровень гонадотропинов
- Отсутствие ответа гонадотропинов на стимуляцию ЛГ-РГ
- Очень высокий уровень эстрадиола
- Увеличение яичников при физикальном, ультразвуковом, КТ- и МРТ-исследовании

Фолликулярные кисты

- Низкий базальный уровень гонадотропинов
- Допубертатный характер ответа ЛГ на стимуляцию ЛГ-РГ, но характер ответа ФСГ может быть пубертатным
- Уровень эстрадиола может быть как низким, так и высоким в зависимости от величины овариальных кист
- Ультразвуковое исследование выявляет наличие овариальных кист.

Лечение преждевременного полового развития

Лечение ПНР преследует две основные цели:

подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его родителей;

снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить ростовой прогноз.

К лечению должны быть предъявлены два основные требования: отсутствие токсического влияния используемых препаратов и обратимость их гормоноподавляющего эффекта.

Агонисты ЛГ-РГ в лечении истинного ППР

Значительный прогресс в лечении истинного ППР был достигнут с введением в клиническую практику агонистов (аналогов) ЛГ-РГ. Химическое замещение в молекуле природного люлиберина различных аминокислот в положении 6 приводит к увеличению сродства к рецепторам ЛГ-РГ и повышению резистентности к разрушающим его энзимам. Это увеличивает биологическую активность пептидов и продолжительность их действия. Постоянное введение агонистов, поддерживающих их стойкую повышенную концентрацию в циркуляции, приводит к десенситизации гонадотрофов гипофиза, снижению секреции гонадотропных гормонов и, в конечном итоге, к снижению секреции половых стероидов. Подобный механизм действия ЛГ-РГ при постоянном его введении лежит в основе клинического применения агонистов в лечении истинного ППР.

Все аналоги ЛГ-РГ являются декапептидами и подвержены разрушающему действию пептидаз, поэтому пероральное введение оказывается неэффектиным. Первые генерации аналогов вводились интраназально и подкожно и поддержание их концентрации на постоянном уровне требовало многократного введения в





течение суток, что создавало большие трудности и снижало эффективность лечения.

Революцией в лечении явилось создание депонированных препаратов агонистов ЛГ-РГ. Наиболее оптимальным для лечения ППР является диферилин. Активной молекулой в диферилине является трипторелин – синтетический аналог, в котором произведена замена аминокислоты L-глицин в позиции 6 на D-триптофан. В результате этого изменения трипторелин обладает высокой способностью связываться с ЛГ-РГ рецепторами в гипофизе и более устойчив к разрушающему воздействию пептидаз. Полученная молекула в 100 раз активнее натурального пептида и действует более продолжительное время.

Активный компонент трипторелин введен в состав микросфер, содержащих лактид-гликолид-полимер. Это обеспечивает медленное высвобождение активнодействующего трипторелина и поддержание постоянной его концентрации на протяжении 4 нед. Препарат вводится внутримышечно. Кратность введения – 1 раз в 28 дней. Доза препарата в среднем должна соответствовать 100 мкг/кг веса. На практике можно рекомендовать всем детям с весом более 30 кг вводить 3, 75 мг диферелина (полное содержание препарата в ампуле). Детям с весом меньше 30 кг следует вводить 1,8 мг диферелина.

Терапия агонистами ЛГ-РГ назначается при следующих условиях:

1. Подтверждении гонадотропинзависимого характера ППР (максимальный подъем ЛГ на стимуляцию ЛГ-РГ> 10 ЕД/л).

2. Быстром прогрессировании клинических симптомов заболевания (ускорение костного возраста, опережающего фактический на 2 и более года, ускорение скорости роста >2SD за предшествующий год).

3. Наличии повторных менструаций у девочек до 7 лет, а увеличение объема яичек у мальчиков > 8 мл до 8лет.

Медленно прогрессирующие формы ППР у девочек в возрасте после 5–6 лет не требуют терапии!

Диферилин начинает дисрегуляцию рецепторов ЛГ-РГ через 7 дней после инъекции и полностью блокирует их к концу 3-й недели. Это ведет к выраженному снижению уровня ЛГ, ФСГ и половых стероидов в плазме. Сниженный уровень всех указанных параметров сохраняется на протяжении всего курса лечения при условии соблюдения кратности введения препарата каждые 28 дней. Достоверное снижение уровня гонадотропинов доказывается применением теста с короткоживущими аналогами ЛГ-РГ. В ходе теста отмечается снижение ответа ЛГ, ФСГ на стимуляцию по сравнению с исходным уровнем, зафиксированным до начала лечения.

Через 3 мес. после начала терапии отмечается отчетливый регресс вторичных половых признаков. У всех девочек прекращаются менструации, однако после первой инъекции возможна менструальная реакция. Уменьшается объем и интенсивность развития железистой ткани молочных желез, однако не следует ожидать их полного исчезновения. Достоверно снижаются объем яичников и размеры матки, и к концу первого года лечения эти показатели могут соответствовать допубертатому уровню.

У мальчиков быстро исчезает эрекция, полностью исчезают акне на коже, улучшается поведение ребенка, снижается эмоциональная лабильность, аффективность, агрессивность. Стабилизируется развитие вторичного оволосения, но

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

его полного исчезновения не происходит. На фоне лечения объем яичек у мальчиков не прогрессирует и к концу года терапии можно отметить уменьшение тестикулярного объема. Однако ни у одного из наблюдаемых нами мальчиков не отмечено снижения объема яичек до препубертатного уровня.

У детей обоего пола на фоне введения депо-аналогов через 1–1,5 года снижается скорость роста с 12–10 до 4–5 см/год, что соответствует норме для фактического возраста ребенка. Параллельно с этим тормозится скелетное созревание. Следует отметить, что у детей, чей костный возраст до начала лечения достигал пубертатных значений (11,5 лет у девочек и 12–13 лет у мальчиков), прогресс костного созревания на фоне терапии прекращается. У детей с меньшим костным возрастом возможно его естественное прогрессирование (ежегодное увеличение на 1 год). К концу 3-го года лечения отношение костного возраста к хронологическому снижается. Это позволяет надеяться на значительное улучшение ростового прогноза после окончания терапии. Необходимо отметить, что подобные изменения более отчетливы у детей с ранним началом лечения, при костном возрасте, не превышающем 12 лет.

Лечебная тактика в отношении новообразований ЦНС

Гипоталамическая гамартома не имеет тенденции к росту и не представляет непосредственной угрозы жизни больного. Однако при интрагипоталамической локализации образования, сопровождающейся выраженными неврологическими проявлениями и частыми судорогами, возможно применение высокотехнологичных методов их удаления и разрушения (радиохирургический метод, метод стереотаксической радиочастотной термокоагуляции). В тех случаях, когда ведущим клиническим проявлением заболевания являются только симптомы ППР, могут с успехом применяться депо-аналоги ЛГ-РГ.

Хирургическая и лучевая терапия глиом хиазмально-оптической области и дна 3-го желудочка проводится по нейрохирургическим показаниям. Оптические глиомы, сочетающиеся с нейрофиброматозом 1-го типа, имеют торпидный характер роста и могут спонтанно подвергаться инволюции, поэтому нейрохирурги часто применяют выжидательную тактику. Следует помнить, что хирургическое вмешательство и лучевое воздействие на область дна 3-го желудочка могут провоцировать ППР. Поэтому эти дети должны постоянно находиться под наблюдением эндокринолога. Для подавления симптомов ППР при всех типах глиом эффективно применение аналогов ЛГ-РГ.

Герминативноклеточные опухоли любой локализации обладают высокой радиочувствительностью, поэтому лучевая терапия является методом выбора для лечения этого типа опухолей. Облучение опухолей интракраниальной локализации может приводить к развитию гипофизарной недостаточности с последующими эндокринными нарушениями, требующими соответствующих методов гормональной реабилитации.

Медикаментозная терапиягонадотропиннезависимых форм ППР

Для лечения гонадотропиннезависимых форм ППР неопухолевого генеза используются препараты, блокирующие стероидную продукцию, влияющие на периферический метаболизм стероидов или конкурирующие с половыми стероидами на уровне рецепторов. При синдроме Мак-Кьюн-Олбрайта-Брайцева терапию следует применять только при длительной гиперэстрогенемии, сопровождающейся частыми и массивными кровотечениями. С этой целью может применяться

андрокур (ципротерон ацетат) в дозе 100 мг/м². При данном синдроме терапевтический эффект андрокура не связан с его гонадотропинподавляющим действием. Андрокур оказывает локальное контрэстрогеновое действие на эндометрий, что приводит к снижению процессов пролиферации и прекращению менструаций. Для снижения гиперэстрогенемии возможно также использование ингибитора ароматазной активности – тестолактона в дозе 20–40 мг в сутки или тамоксифена, блокирующего рецепторы к эстрогенам. Необходимо отметить, что эта терапия носит пока экспериментальный характер. Методы терапии костных нарушений не разработаны, однако имеются сообщения о положительном эффекте бифосфонатов.

При тестотоксикозе возможно применение кетоконазола – противогрибкового препарата, ингибирующего стероидогенез на уровне 17–20-лиазы (превращении 21-стероидов в 19-стероиды-андрогены). Применение препарата может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью и нарушением функции печени. Используются также препараты с рецепторным антиандрогеновым действием: ципротерон ацетат, спиролактон, флутамид. Имеются данные об успешном применении сочетания антиандрогеновых и антиэстрогеновых препаратов и спиронолактона и тестолактона. В отличие от кетоконазола эти препараты не влияют на секрецию Т и его уровень в циркуляции. Однако его эффект на клетку блокирован спиронолактоном, а тестолактон подавляет периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, которые оказывают главный эффект на костную дифференцировку как в женском, так и в мужском организме. В тех случаях, когда лечение начинается поздно, при костном возрасте, достигшем 12–13 лет, может начаться процесс истинного ППР и потребуется терапия аналогами ЛГ-РГ.

11.7. ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Задержка пубертата – отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. В европейской популяции 95% мальчиков вступают в пубертат к 14 годам и 95% девочек – к 13 годам. Реальным критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков является увеличение объема тестикул > 4 мл, у девочек первым проявлением пубертата является увеличение молочных желез. Таким образом, отсутствие увеличения объема тестикул у мальчиков к 14 годам и отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам расценивается как задержка пубертата. Следует отметить, что появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не следует считать маркером полового созревания. Половое оволосение может быть результатом андрогеновой активности надпочечников (адренархе) и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма. Преобладающее большинство подростков, не вступивших в пубертат до 14-летнего возраста, имеют лишь функциональную задержку полового созревания, однако у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм) или патологией гонад (гипергонадотропный гипогонадизм).

Классификация задержки полового развития и гипогонадизма

1. **Функциональная задержка пубертата**

Конституциональная задержка роста и пубертата

Задержка роста при хронических системных заболеваниях

Задержка роста при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах

2. Гипогонадотропный гипогонадизм

Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма

Синдром Кальмана

Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза

Врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (дефекты гена *DAX1*)

Дефект рецептора ЛГ-РГ

Врожденные множественные сочетанные дефекты развития (синдром Праде-ра-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля)

Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма

Опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы)

Инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит)

Облучение ЦНС

3. Гипергонадотропный гипогонадизм

Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма

Хромосомные аномалии (синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера)

Анорхизм

Дефект рецептора ЛГ/ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм/гипогонадизм мальчиков)

Нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов P450c17, StAR-протеина вызывают клинику гипогонадизма у девочек и гермафродитизма у мальчиков)

Приобретенные формы гипергонадотропного гипогонадизма

Инфекции (эпидемический паротит, краснуха)

Травма, перекрут яичка и яичника

Облучение, противоопухолевая терапия

Аутоиммунный процесс

Функциональная задержка пубертата

В основе задержки пубертата лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих импульсную секрецию ЛГ-РГ – ключевого звена в инициации пубертата. Сам термин «задержка пубертата» подразумевает временную отсроченность наступления половой зрелости, что позволяет многим считать задержку пубертата вариантом нормального развития, реализующегося в более позднем возрасте. Подтверждением этой точки зрения служит высокая частота в популяции – до 5% детей не имеют признаков полового созревания к 13–14 годам, а также высокий процент конституционального (семейного) варианта задержки пубертата – у 70% детей один или оба родителя имели позднее половое созревание. Однако достаточно часто задержке пубертата сопутствуют различные патологические состояния: нарушения питания, хронические заболевания, негативные социальные факторы и др. Кроме того, даже конституциональный вариант задержки пубертата обычно сопровождается выраженной задержкой роста, неблагоприятно влияет на конечный рост и возможно, на формирование костной плотности, приводя к остеопорозу. Поэтому задержку пубертата целесообразно рассматривать как патологический процесс, в основе которого лежат определенные патогенетические нарушения.

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) является наиболее частым вариантом функциональной задержки пубертата у подростков. По данным различных авторов, КЗРП составляет от 60 до 80% всех форм задержки пубертата. Этот вариант задержки пубертата значительно чаще встречается у мальчиков, в соотношении, приближающемся к 9:1. Ряд авторов считает, что в действительности КЗРП встречается с одинаковой частотой у детей обоего пола. Преобладающее число мальчиков лишь чаще обращается за медицинской помощью. Основной причиной этой повышенной обращаемости является задержка роста. Мальчики, отстающие в росте в период пубертата, ощущают себя более неполноценными, чем их маленькие сверстницы. Подобной же точки зрения придерживаются и их родители, что ведет к преобладанию мальчиков с КЗРП на приеме у педиатра-эндокринолога. Однако существует и патогенетическое обоснование истинного преобладания КЗРП у мальчиков, в основе которого лежат различия в гормональной регуляции гонадной функции у детей обоего пола. Для активации выработки андрогенов в тестикулах у мальчиков необходимым и достаточным является повышение уровня ЛГ. Другой гонадотропный гормон – ФСГ в мужском организме играет определенную роль только в обеспечении сперматогенеза. У девочек же, напротив, инициация синтеза эстрогенов яичниками зависит главным образом от ФСГ, роль ЛГ в женском организме реализуется в позднем пубертате и обеспечивает процесс овуляции. Регулятор гонадотропной секреции – гипоталамический ЛГ-РГ, синтезируясь в импульсном режиме, обеспечивает главным образом повышение уровня ЛГ. Уровень ФСГ, особенно в организме девочки, может повышаться даже при незначительных по амплитуде и частоте импульсах ЛГ-РГ. Поэтому становится понятным, что недостаточная активность импульсного генератора секреции ЛГ-РГ приводит к задержке пубертата в первую очередь у мальчиков.

Этиология. Как уже упоминалось, КЗРП в большинстве случаев имеет наследственный характер. У родителей 70% пациентов отмечен поздний пубертат, причем в 37% семей задержка полового созревания имелась у обоих родителей, в 30% – у матери и в 33% – у отца. Однако встречаются и спорадические формы заболевания. В подобных случаях достаточно часто выявляется наличие неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов: патология беременности и родов, низкие ростовые и весовые показатели при рождении, неблагоприятная социальная обстановка, сопровождающая рост и развитие ребенка, алкоголизм родителей. Хронические инфекционные и системные заболевания, как правило, сопровождаются задержкой роста и полового созревания. Ведущее место среди них занимают заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением кишечного всасывания (целиакия, хронические панкреатиты, гепатиты). Задержка роста и пубертата отмечается также при хронической почечной недостаточности, тяжелых пороках сердца, хронических бронхо-легочных заболеваниях. Задержкой роста и пубертата сопровождаются и многие некомпенсированные эндокринные заболевания: гипотиреоз, сахарный диабет, болезнь Иценко-Кушинга. При изолированном дефиците СТГ спонтанный пубертат начинается поздно, после 14–15 лет. Длительная терапия глюкокортикоидными гормонами соматических заболе-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ваний либо неадекватное повышение дозы заместительной терапии при гипокортицизме и врожденной дисфункции коры надпочечников приводит к выраженной задержке роста и задержке полового созревания. Задержка роста и пубертата может наблюдаться как при резком дефиците массы тела в результате недостаточного калоража или несбалансированного питания (нервная анорексия, попытка похудеть на низкокалорийных диетах), так и при избыточном весе, конституционально-экзогенном ожирении у подростков. Нефизиологическое превышение энергозатрат (спортивная гимнастика, профессиональный балет и др.) также часто сопровождаются задержкой роста и полового созревания.

Патогенез. Различные этиологические факторы приводят к формированию синдрома КЗРП, воздействуя на основное ключевое звено, «запускающее» пубертат – импульсную секрецию гипоталамического ЛГ-РГ. Патогенетические механизмы воздействия полиэтиологических факторов, приводящие к поздней активации гипоталамо-гипофизарной функции, остаются неясными.

Многочисленные исследования посвящены изучению моноаминового контроля гипоталамо-гипофизарной функции у детей с задержанным пубертатом. Основное внимание при этом уделено изучению секреции мелатонина – эпифизарного гормона, ингибирующего секрецию ЛГ. Выявляется общая тенденция изменения уровня катехоламинов: снижение уровня адреналина и норадреналина и повышение концентрации серотонина. Получены сведения о повышении ночной секреции мелатонина у мальчиков как с задержкой пубертата, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом. Однако определяемые изменения в уровне катехоламинов и мелатонина регулируются половыми стероидами: назначение терапии препаратами тестостерона приводит к нормализации уровня моноаминов как при задержке полового развития, так и при гипогонадизме, т.е. выявленные изменения уровня моноаминов у детей с задержанным пубертатом по сравнению со здоровыми детьми, достигшими пубертата, отражают лишь разный уровень насыщенности половыми стероидами. Таким образом, ведущая роль нарушений моноаминового контроля в патогенезе задержки пубертата в настоящий момент не доказана, хотя, несомненно, определенные изменения в системе аминэргической регуляции половой функции у детей с задержкой пубертата могут выявляться.

Еще одной предполагаемой причиной задержки полового созревания является функциональная гиперпролактинемия. Факт повышения уровня пролактина в ответ на стимуляционные пробы с хлорпропамидом и ТРГ, как и повышение суточного пула пролактина, отмечен у детей с КЗРП многими авторами. Проба с хлорпропамидом предложена даже в качестве дифференциально-диагностического критерия, отличающего задержку пубертата от гипогонадотропного гипогонадизма, при котором уровень пролактина снижен. Функциональная гиперпролактинемия может быть связана со снижением дофаминэргического тонуса, что приводит к снижению импульсной секреции как гонадотропных гормонов, так и гормона роста. Кроме того, гиперпролактинемия может оказывать непосредственное ингибирующее влияние на секрецию гонадотропных гормонов.

Ключевая роль в патогенезе задержки пубертата у детей с нарушением питания как при дефиците веса, так и при ожирении, отводится лептину. Лептин является продуктом экспрессии гена LEP, основная роль которого – контроль аппетита и развитие жировой ткани. Кроме того, лептин при определенных концентрациях, достигаемых только при достаточном развитии жировой ткани, оказывает стимулирующее воздействие на секрецию ЛГ-РГ. Этот факт лежит в основе одной из теорий инициации пубертата: при достижении определенной «критической» массы тела уровень лептина становится достаточным для стимуляции импульсов ЛГ-РГ. Недостаточность массы тела у подростков, несоответствие этой массы необходимой «критической», обеспечивающей высокую концентрацию лептина, приводит к задержке пубертата. В частности, у подростков с нервной анарексией уровень лептина резко снижен, что, возможно, является причиной падения уровня гонадотропинов. В то же время значительный избыток лептина у пациентов с ожирением также вызывает снижение гонадотропной функции.

В большинстве случаев задержка пубертата сопровождается и задержкой роста. Наиболее часто встречаемое объяснение задержки роста связано с отсутствием ростового пубертатного скачка. Пубертатный ростовой скачок – ускорение скорости роста в период полового созревания – реализуется за счет непосредственного воздействия половых стероидов на костную ткань и за счет активирующего действия стероидов на импульсную секрецию гормона роста и синтез и секрецию ИФР–1. Однако задержка роста у большинства детей с КЗРП отмечается не только в период пубертатного возраста, но прослеживается и на протяжении всей предыдущей жизни, включая низкие весо-ростовые показатели при рождении. Этот факт дает возможность предположить, что в основе КЗРП, возможно, лежат первичные нарушения в системе ГР – ИФР–1, а активация гонадотропной функции задерживается вторично. Недостаточная секреция ГР и в особенности ИФР–1 приводит к поздней активации импульсной секреции ЛГ-РГ. Кроме того, недостаточная тканевая продукция ИФР–1 может нарушать процессы стероидогенеза в яичниках и семенниках. Механизм нарушений оси ГР – ИФР–1 остается неясным.

Недавние исследования показали высокую частоту встречаемости в популяции аномальных форм ЛГ, обладающих измененной иммунологической и биологической активностью. Эти аномалии являются следствием точечных мутаций гена β-субъединицы ЛГ, приводящих к замене аминокислотной последовательности в структуре белка: триптофана на аргинин в 8-м положении и лейцина на триптофан в 15-м положении. Дети с мутантными формами ЛГ имеют более низкую скорость роста и сниженную концентрацию ИФР–1 и его связывающего белка 3. Таким образом, высокая частота встречаемости полиморфизма ЛГ с измененной биологической активностью может вносить определенный вклад в патогенез задержки роста и пубертата.

Клиника. Исходя из общего определения задержанного пубертата, основным симптомом задержки пубертата у мальчиков является допубертатный объем яичек (3–4 мл) и у девочек отсутствие развития молочных желез. Кроме того, у подростков отсутствуют вторичные половые признаки: у мальчиков мутация голоса, развитие оволосения на лице, мышечная гипертрофия плечевого пояса, активность потовых и сальных желез, у девочек – перераспределение жира по феминному типу. Вторичное оволосение – лобковое и аксиллярное у детей с задержанным пубертатом также часто отсутствует, так как в отличие от подростков с гипогонадизмом у детей с функциональной задержкой пубертата пубертатная активация андрогенов надпочечников (адренархе) также задержана.

Наиболее патогномоничным симптомом функциональной задержки пубертата является задержка роста. Большинство детей имеет умеренную задержку роста с первых лет жизни, кривая их роста, как правило, соответствует 25–10-й перцентили. Однако в период, предшествующий пубертатному возрасту (9–10 лет), темпы роста начинают прогрессивно снижаться до 3–4 см в год.

К моменту обследования в 13–14 лет SDS роста может быть снижена до 2–2,5. Дифференцировка костного скелета также задержана, и костный возраст отстает от фактического на 2–3 года. Однако показатели костного и ростового возраста (возраст, при котором имеющийся рост соответствует 50-й перцентили) ребенка соответствуют друг другу. Пропорции тела *у детей с КЗРП, как правило, не нарушены.* Однако в ряде случаев при длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела. Особенно часто нарушения пропорций и формирование евнухоидизма отмечаются у подростков с задержкой пубертата на фоне ожирения. У этих же больных задержка роста менее выражена, чем у подростков с классической формой КЗРП.

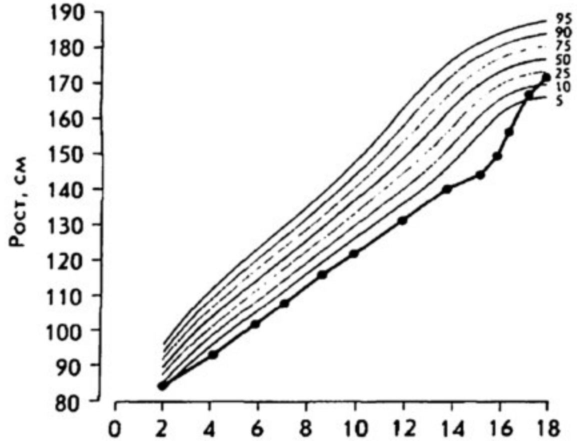
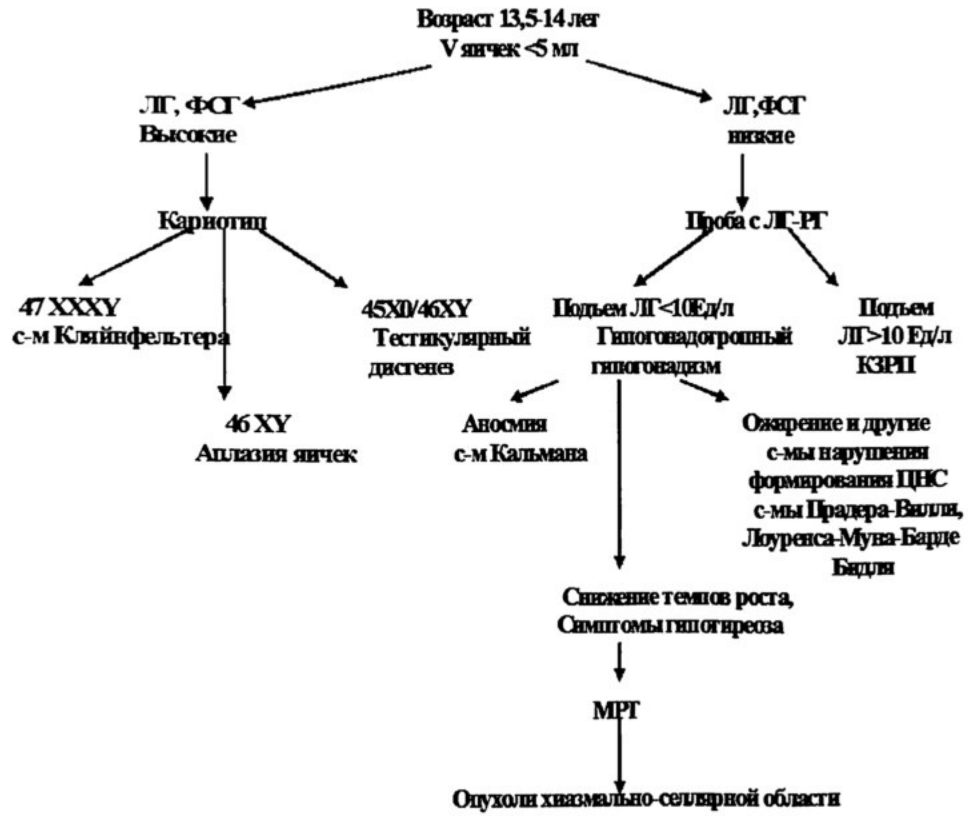


Рис. 11.7.1. Кривая роста мальчика с конституциональной задержкой роста и пубертата

Чрезвычайно важным симптомом, сопровождающим КЗРП, является снижение костной плотности (BMD) и минерализации кости (BMC). Более того, имеются сведения о сохранении этих нарушений в дальнейшем, после манифестации пубертата и достижения нормальной половой зрелости. Существуют две основные теории, объясняющие механизм снижения костной массы у подростков с задержкой пубертата. Но обе они не являются окончательно доказанными и могут выступать только в роли гипотез. В основе первой гипотезы лежит предположение, что пубертат является неким пороговым возрастом, после которого накопление костной массы, несмотря на повышение уровня половых стероидов, будет снижено. Доказано, что минеральная масса костной ткани повышается более чем в 2 раза у девочек от 9 до 15 лет и у мальчиков от 11 до 17 лет, не изменяясь в дальнейшем столь значительно. Вторая гипотеза основана на предположении,

что дефицит костной массы у этих детей имеется уже в допубертатном возрасте, т.е. снижение костной массы не является следствием позднего пубертата и накопление костной массы является некоторой постоянной величиной для данного субъекта и сохраняется на определенной перцентили на протяжении всего периода формирования костной массы – начиная с раннего детства и вплоть до зрелого пубертата. Перцентильное отклонение годового прироста костной массы тесно коррелирует с перцентильным отклонением динамики роста в пре- и пубертатном периоде.



Алгоритм диагностики задержки пубертата у мальчиков

В настоящее время выдвигаются предположения о ведущей роли эстрогенов в формировании костной массы у детей обоего пола. Возможно, что субклинические нарушения эстрогеновой продукции или клеточного метаболизма эстрогенов могут лежать в основе остеопении и позднего полового созревания. Кроме того, опубликованы экспериментальные данные о негативном влиянии нарушения эстрогеновой продукции у матери в период беременности на формирование костной ткани у плода, причем негативный эффект на клеточную актив-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ность костной ткани носит имбридинговый характер, сохраняясь уже в постнатальном периоде. Косвенным подтверждением этих данных являются результаты клинических исследований, показывающих, что низкий вес плода при рождении является предиктором сниженной костной массы у взрослых женщин. Кроме того, имеются данные о корреляции веса при рождении и возраста менархе. Таким образом, задержка пубертата и снижение костной массы программируется уже внутриутробно.

Особенности гонадотропной регуляции. Базальные концентрации гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ) и половых гормонов (Т, Э2) низкие и не превышают допубертатных значений. Однако проведение функциональных тестов позволяет определить наличие начинающейся активации гипоталамической секреции ЛГ-РГ. Как известно, первоначальным гормональным свидетельством повышения импульсной активности ЛГ-РГ в преддверии пубертата является повышение ночной секреции ЛГ. Это изменение секреции ЛГ фиксируется за 2 года до первых внешних проявлений пубертата. Мониторинг определения уровня ЛГ у подростков с задержкой пубертата выявляет достоверное повышение уровня ЛГ в ночные часы. Проведение стандартного теста с однократным внутривенным введением люлиберина у 30% подростков с функциональной задержкой пубертата не сопровождается подъемом уровня ЛГ. Однако повторное введение ЛГ-РГ или его инфузионное введение в течение 2 ч является достаточным для пубертатного подъема уровня ЛГ. Аналогичные результаты получены при введении аналогов ЛГ-РГ 24-часовой активности. Введение аналогов ЛГ-РГ у подростков с задержанным пубертатом приводит не только к выраженному увеличению уровня гонадотропинов через 1–4 часа после инъекции, но и подъему уровня половых стероидов (Т, Э2), отмечаемому через 12–24 часа после введения ЛГ-РГ. Этот тест может служить основой гормональной дифференциальной диагностики между функциональной задержкой пубертата и гипогонадотропным гипогонадизмом. Необходимо отметить, что наиболее достоверная информация о состоянии гипоталамо-гипофизарной функции может быть получена только у подростков, чей костный возраст достиг непосредственно пубертатного (11–12 лет), у подростков с меньшим костным возрастом проведение диагностической пробы может быть нерезультативно.

Помимо повышения ночной продукции ЛГ, повышения чувствительности гонадотропинов к экзогенному ЛГ-РГ, маркером начинающейся инициации пубертата является изменение уровня α-субъединицы гликопротеиновых гормонов гипофиза. Как известно, α-субъединица является общей в структуре гормонов этой группы (ЛГ, ФСГ, ТТГ). Однако большая часть циркулирующей свободной α-субъединицы имеет гонадотропное происхождение и ее концентрация прогрессивно нарастает по мере прогрессирования пубертата. Причем повышение уровня α-субъединицы отмечается у подростков задолго до видимых пубертатных изменений. У детей с задержанным пубертатом повышение уровня α-субъединицы в ответ на введение ЛГ-РГ отмечается даже в тех случаях, когда повышение уровней ЛГ и ФСГ не зафиксировано.

Уровень ПРЛ у подростков с задержанным пубертатом соответствует нормальным возрастным показателям, однако применение стимуляционных тестов с ТРГ, метоклопромидом и др. вызывает значительное повышение уровня ПРЛ по сравнению с нормальными пубертатными показателями.

Уровень ДГЭА-С, отражающего андрогеновую функцию надпочечников, у подростков с задержанным пубертатом, как правило, снижен и соответствует допубертатным значениям. Этот факт свидетельствует о том, что конституциональная задержка полового созревания сопровождается не только поздним созреванием гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (гонадархе), но и поздней гипоталамо-гипофизарно-адреналовой активностью (адренархе).

Гормональная терапия конституциональной задержки роста и пубертата

Целями гормональной терапии КЗРП являются:

– стимуляция развития вторичных половых признаков;
– стимуляция скорости роста;
– активация созревания собственной гипоталамо-гонадотропной системы, «запускающей» пубертат;
– активация процессов минерализации костной ткани.

Основным требованием, предъявляемым к медикаментозной гормональной терапии, является отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может ухудшить ростовой прогноз.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии, отвечающим всем перечисленным требованиям, является применение коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: тестостерона энантата в дозе 50–100 мг в/м 1 раз в месяц или полиэстеров тестостерона (сустанон, омнадрен) в/м в дозе 100 мг один раз в месяц. Препараты применяются курсом на 3–6 месяцев. Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

Применение препаратов ХГЧ менее предпочтительно для коррекции КЗРП, так как они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению ростового прогноза. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГЧ подросткам при костном возрасте менее 12 лет.

Для подростков с костным возрастом менее 12 лет желательно ограничиться только препаратами анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на стимуляцию гонадотропной продукции и не вызывая развития вторичных половых признаков и ускорения костного созревания. К таким препаратам относится оксандролон. Препарат назначается в дозе 0,1 мг/кг веса, но не более 2,5 мг в сутки peros ежедневно в течение 3–6 месяцев. Через 3 месяца приема препарата необходим обязательный контроль костного возраста.

11.8. ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Врожденные нарушения половой дифференцировки (гермафродитизм, интерсексуальность, амбисексуальность) – большая гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся несоответствием фенотипических половых признаков генетическому и гонадному полу ребенка.

Этиология. Причины гермафродитизма могут быть разделены на 2 основные группы. Первая группа заболеваний связана с нарушением гонадной дифференцировки (формирования яичек или яичников).

Патогенез. В основе развития клинических форм нарушений гонадной дифференцировки лежат количественные или качественные аномалии половых хро-

мосом, приводящие к нарушению формирования первичной половой закладки в полноценный тестикул или яичник. Этот процесс осуществляется на 6–10-й неделе внутриутробного развития и требует полноценного набора половых хромосом (ХХ у девочки и XY у мальчика). Наиболее изучена роль Y-хромосомы в процессе формирования яичка. Ген, запускающий этот процесс, расположен на коротком плече Y-хромосомы и носит название SRY-sexdeterminigregionoftheY-chromosome. Отсутствие этого гена или его мутация приводит к агенезии или дисгенезии тестикулярной ткани, неполноценному формированию основных секреторных элементов яичка: клеток Лейдига и клеток Сертоли. В процессе дифференцировки гонад участвуют также гены, расположенные на аутосомах. Их роль в процессе регуляции гонадной дифференцировки полностью не выяснена, однако наличие случаев гермафродитизма с гонадным дисгенезом при неизмененном SRY подтверждает участие аутосомных генов в дифференцировке гонад. При второй группе заболеваний имеются нарушения формирования наружных гениталий при нормально дифференцированных гонадах, соответствующих генетическому полу ребенка. Вирилизация наружных гениталий у ребенка женского генетического и гонадного пола (ложный женский гермафродитизм) и недостаточная маскулинизация гениталий у ребенка мужского генетического и гонадного пола (ложный мужской гермафродитизм) обусловлены аутосомными генетическими дефектами, приводящими к нарушению биосинтеза стероидных гормонов или их рецепторного связывания.

Патология дифференцировки гонад

Дефект формирования яичников

Синдром Шерешевского-Тернера– дисгенезия яичников у девочек с делецией одной Х-хромосомы, структурными аномалиями Х-хромосомы или мозаичными вариантами хромосомного набора, при которых присутствуют клоны с качественными и количественными аномалиями Х-хромосомы. В период раннего внутриутробного развития яичники формируются нормально, но затем в течение фетального и постнатального периода стремительно развиваются процессы атрезии фолликул, яичники замещаются фиброзной тканью. Гонадный пол ребенка формируется по женскому типу, гормональная активность в период пубертата отсутствует – формируется первичный гипергонадотропный гипогонадизм.

Чистая агенезия гонад (кариотип 46 ХХ) характеризуется женским строением наружных и внутренних половых органов, гонады представлены в виде соединительнотканных тяжей (стреков). Симптомы дисэмбриогенеза, характерные для синдрома Тернера, отсутствуют. Предполагаемая причина заболевания – мутация аутосомного или Х-функционирования яичника. Описаны семейные случаи заболевания. В пубертатном возрасте отсутствует развитие молочных желез, первичная аменорея.

Гормональные показатели типичны для первичных, гонадных форм гипогонадизма – высокие уровни ЛГ ФСГ, низкие уровни эстрадиола. Заболевание часто сочетается с неврологическими нарушениями: глухонемотой, церебральной атаксией. Выбор женского сцепленного гена, необходимого для нормальной дифференцировки и пола, не вызывает сомнений. В пубертатном возрасте проводится терапия эстроген-прогестагеновыми препаратами.

Дефект формирования яичек

Синдром Клайнфельтера– патология формирования сперматогенного эпителия у мальчиков с полисомией по Х-хромосоме. Фенотип развития гениталий – мужской. В пубертатном возрасте выработка андрогенов может быть сохранена, у взрослых мужчин – гипергонадотропный гипогонадизм и бесплодие. Характерны высокорослость, евнухоидные пропорции тела, гинекомастия, задержка умственного развития. Яички плотные, уменьшены в размерах. При биопсии яичек определяется гиалиноз семенных канальцев, уменьшение числа клеток Сертоли.

Чистая агенезия гонад (кариотип XY) описана впервые Swyer в 1955 г. и характеризуется феминным строением наружных и внутренних гениталий, стрековым типом гонад, половым инфантилизмом в пубертатном возрасте. Иногда отмечается слабая вирилизация наружных гениталий в виде гипертрофированного клитора. Причина заболевания связана с делецией короткого плеча Y-хромосомы, содержащего SRY. Предполагаются также аутосомные мутации, нарушающие процесс половой дифференцировки. Заболевание часто сочетается с неврологическими и почечными врожденными аномалиями. Высокий риск развития гонадобластомы в пубертатном возрасте. Обязательно хирургическое удаление стрековых гонад. В пубертатном возрасте – терапия женскими половыми гормонами.

Смешанная дисгенезия яичек (асимметричный гонадный дисгенез). Смешанная дисгенезия яичек характеризуется асимметричным формированием гонад, при котором имеется с одной стороны «стрековая» гонада и тестикул с противоположной стороны. У большинства больных выявляются хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45XO/46XY. При кариотипе 46XY возможны структурные аномалии Y-хромосомы, захватывающие область SRY. Наружные гениталии при рождении бисексуальны (расщеплена мошонка, имеется урогенитальный синус). Кавернозные тела полового члена достаточно хорошо сформированы. Все пациенты имеют женские внутренние гениталии: матку, фаллопиевы трубы, формирующиеся в большей степени со стороны стрековой гонады. В фенотипе могут отмечаться стигмы дисэмбриогенеза, характерные для синдрома Тернера. В период пубертата возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков вследствие сохраненной андрогеновой функции яичка. Уровень тестостерона в ответ на введение хорионического гонадотропина близок к нормальному. Возможна адаптация в мужском поле после соответствующей хирургической коррекции наружных гениталий (создание пениальной уретры) и обязательного удаления стрековой гонады в связи с опасностью гонадобластоза.

Билатеральная дисгенезия яичек (дисгенетичный ложный мужской гермафродатизм, синдром рудиментарных яичек).Заболевание впервые описано Boczkowski и Tetes в 1966 г. и характеризуется двусторонним дисгенезом яичек с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли, слабой маскулинизацией наружных гениталий и женскими внутренними половыми органами. Кариотип 46XY, структурные аномалии Y-хромосомы часто сочетаются с врожденными аномалиями почек, опухолью Вильямса (Drash-синдром, Frasier-синдром, WAGR-комплекс). В пубертатном возрасте проявляются клинические и гормональные признаки гипергонадотропного гипогонадизма. Существует высокий риск разви-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

тия гонадобластоза. Отсутствие функциональной способности яичек вырабатывать тестостерон диктует выбор женского пола с проведением феминизирующей коррекции наружных гениталий, обязательным удалением дисгенетичных гонад. В пубертатном возрасте проводят заместительную терапию женскими половыми гормонами.

Истинный гермафродитизм. Одновременное формирование тестикулярной и овариальной ткани у одного субъекта обозначается как истинный гермафродитизм. Гонады – тестикул и яичник – могут быть сформированы изолированно или овариальная и тестикулярная ткань могут находиться в пределах одной гонады – ovotestis. Гонадные аномалии при истинном гермафродитизме могут встречаться в различных сочетаниях. Более частым вариантом является сочетание ovotestis и нормальной гонады (тестикула или яичника). Реже встречаются другие сочетания: двустороннее ovotestis или тестикул с одной стороны и яичник – с другой. Кариотип при истинном гермафродитизме достаточно вариабелен. С наибольшей частотой встречается нормальный женский кариотип – 46XX, реже – нормальный мужской – 46XY или мозаика 46XX/46XY (химеризм). Предполагается, что вероятной причиной истинного гермафродитизма при кариотипе 46XX является транслокация SRY от отцовской Y-хромосомы на X-хромосому или аутосому, что вызывает формирование тестикулярной ткани. Однако далеко не у всех пациентов с истинным гермафродитизмом при кариотипе 46XX найден SRY. Также остается неясной причина формирования овариальной ткани у пациентов с кариотипом 46XY. Возможно, наличие мутационных изменений других генов аутосомного происхождения, участвующих в процессе гонадогенеза, приводит к формированию двуполых гонад.

Клинические проявления истинного гермафродитизма разнообразны и обусловлены функциональной активностью овариальной или тестикулярной ткани. При рождении наружные гениталии имеют бисексуальное строение, часто имеется паховая грыжа, содержащая одну из гонад (как правило, тестикул или ovotestis). Строение внутренних гениталий также вариабельно и отражает эндокринную функцию гонад во внутриутробный период. Матка и маточные трубы формируются на стороне локализации яичника. При двустороннем ovotestis матка рудиментарна. В пубертатном возрасте чаще преобладает овариальная активность, сопровождающаяся повышенной секрецией эстрогенов. У подростка, воспитывающегося как мальчик, увеличиваются молочные железы, появляются выделения из половых путей. Значительно реже встречаются случаи с преобладанием тестикулярной активности. При этом в пубертате отмечаются явления андрогенизации.

Диагноз истинного гермафродитизма окончательно подтверждается после гистологического исследования гонад при проведении диагностической лапаротомии. Обнаруженные ovotestis подлежат обязательному удалению в связи с высоким риском малигнизации. У большинства детей с истинным гермафродитизмом предпочтительнее выбор женской половой принадлежности, так как тестикулярная ткань, как правило, неполноценна, дисгенетична и также подлежит удалению. Обнаружение ткани яичника является неоспоримым доводом в пользу выбора женского пола, так как овариальная ткань обладает хорошей функциональной активностью и обеспечивает в пубертатном возрасте самостоятельное половое созревание.

XX-мужчины. Около 1:20000 новорожденных мальчиков имеют кариотип 46XX. В отличие от пациентов с истинным гермафродитизмом эти больные не имеют бисексуального строения наружных гениталий. Половой член и мошонка сформированы по мужскому типу, однако могут встречаться гипоспадия и микропенис. Внутренние гениталии также соответствуют мужскому полу, яички, как правило, не опущены и гипоплазированы. В пубертатном возрасте определяются симптомы парциальной недостаточности тестостерона, показатели ЛГ и ФСГ повышены. Взрослые XX-мужчины бесплодны. В отличие от пациентов с синдромом Клайнфельтера XX-мужчины не имеют нарушений интеллекта. Для них также не характерна высокорослость и гинекомастия. Предполагаемой причиной заболевания является транслокация SRY отцовской Y-хромосомы на X-хромосому или аутосомы в период мейоза предшественников сперматозоидов. Однако наличие SRY доказано только у части XX-мальчиков.

Патология генитальной дифференцировки

Ложный женский гермафродитизм

Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы, 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы).

Ложный мужской гермафродитизм

Аномалии формирования наружных гениталий у пациентов с хромосомным набором 46XY, имеющих правильно дифференцированные тестикулы и отсутствие внутренних женских половых органов, носят название ложного мужского гермафродитизма (ЛМГ). Причины, вызывающие ЛМГ, можно разделить на 2 основные группы. Первая группа обусловлена врожденными ферментативными дефектами биосинтеза тестостерона или дефектом рецепторного связывания ЛГ в клетках Лейдига. Вторая группа заболеваний, приводящих к ЛМГ, связана с нарушением клеточного действия андрогенов. Реализация действия андрогенов на уровне клетки проходит две основные ступени: превращение тестостерона (Т) в его активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) под воздействием фермента 5α-редуктазы и связывание Т и ДГТ со специфическими внутриклеточными андрогеновыми рецепторами. Активированный рецептор, проникая в клеточное ядро, реализует андрогензависимые клеточные эффекты. Дефект 5α-редуктазы и рецептора к андрогенам приводит к развитию андрогенрезистентного синдрома.

Дефект рецептора ЛГ (инактивирующие мутации гена рецептора ЛГ/ХГЧ). Действие ЛГ и ХГЧ на стероидсекретирующие клетки гонад опосредовано ЛГ/ХГЧ-рецептором. Рецептор ЛГ/ХГЧ человека относится к семейству мембранных G-протеинсцепленных рецепторов. Мутации гена рецептора ЛГ приводят к патологии связывания рецептора с лигандом (ЛГ и ХГЧ) или к нарушениям спаривания рецептора с G-протеином. В настоящее время описано большое количество различного типа мутаций гена рецептора ЛГ, приводящих к блокаде воздействия ЛГ на клетку. В отличие от активирующих мутаций гена рецептора ЛГ, приводящих к тестотоксикозу, инактивирующие мутации не имеют конкретной локализации и могут находиться как в экстра-, так и в интрацеллюлярной части домена рецептора. Заболевания, связанные с дефектом ЛГ-рецептора, наследуются по аутосомно-рецессивному типу. Описано несколько семей, в которых сестры и братья имели один и тот же тип мутации гена рецептора ЛГ, однако степень выраженности фенотипических нарушений была различна.

Дефект рецептора ЛГ у мальчиков (XY) приводит к резкой гипоплазии или аплазии клеток Лейдига в тестикулах. Клинические проявления дефекта рецептора ЛГ чрезвычайно варьируют: от выраженных проявлений гермафродитизма с фемининным строением наружных гениталий до симптомов первичной гонадной недостаточности и микропениса у мальчиков с нормальным формированием гениталий, соответствующих мужскому фенотипу. Дифференцировка внутренних мужских половых органов, формирующихся из вольфовых протоков, нарушена. Внутренние женские половые органы – дериваты мюллеровых протоков – отсутствуют, так как внутриутробная секреция антимюллерового гормона обеспечивается клетками Сертоли, функция которых сохранена. При гистологическом исследовании тестикул выявляется полное отсутствие или резкая гипоплазия клеток Лейдига. Клетки Сертоли и сперматогонии сохранны. Уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ резко повышены, концентрация Т минимальна. Введение ХГЧ не приводит к изменению уровня Т.

У девочек дефект рецептора к ЛГ в клинической практике известен как синдром резистентных яичников. В отличие от мальчиков, дефект не приводит к столь выраженным нарушениям полового развития. Формирование внутренних и наружных гениталий полностью соответствует фемининному типу. Пубертат начинается в обычные сроки и с нормальной последовательностью появления вторичных половых признаков. Менструации приходят поздно и не имеют регулярного характера. У некоторых девочек может наблюдаться первичная аменорея. Основным симптомом резистентных яичников является отсутствие овуляции и бесплодие. Уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ значительно повышены. Секреция эстрогенов и андрогенов соответствует нижним пределам нормы. Стимуляция ХГЧ и аналогами ЛГ-РГ не приводит к овуляции, однако известны клинические наблюдения, свидетельствующие о стимуляции овуляции у этих больных высокими дозами ХГЧ. При ультразвуковом обследовании выявляются увеличенные или нормальные размеры яичников с явлениями поликистоза. Половые различия в клинических проявлениях, обусловленных патологией рецепторного связывания ЛГ, являются доказательством различной степени влияния ЛГ на гормоногенез в тестикулах и яичниках. У мальчиков ЛГ является основным регулятором синтеза андрогенов, необходимым как для формирования половых органов, так и для процессов полового созревания. У девочек основным стимулятором эстрогеновой секреции является ФСГ. Основной ролью ЛГ в женском организме является стимуляция овуляции.

Врожденные дефекты биосинтеза тестостерона. Существуют 4 ферментных системы, участвующие в биосинтезе андрогенов. Три из них контролируют ранние ступени стероидного биосинтеза и являются общими для синтеза кортизола и андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах, один фермент проявляет свое действие только втестикулах. Недостаток тестостерона в период внутриутробного развития у мальчиков ведет к недостаточной маскулинизации наружных гениталий, а при полном блоке – к их фемининному строению.

Дефект StAR протеина– белка, контролирующего перенос холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий, где он становится доступным для дальнейшего ферментативного превращения, вызывает врожденную липоидную гиперплазию надпочечников – тяжелое заболевание, сопровождающееся дефицитом всех классов стероидов в надпочечниках и гонадах. Ведущие клинические симптомы обусловлены тяжелой глюко- и минералокортикоидной недостаточностью. Отсутствие секреции андрогенов в период внутриутробного развития у мальчиков приводит к полному отсутствию или недостаточности андрогенизации наружных гениталий. У девочек формирование гениталий не нарушено, в пубертатном возрасте развиваются симптомы первичного гипогонадизма.

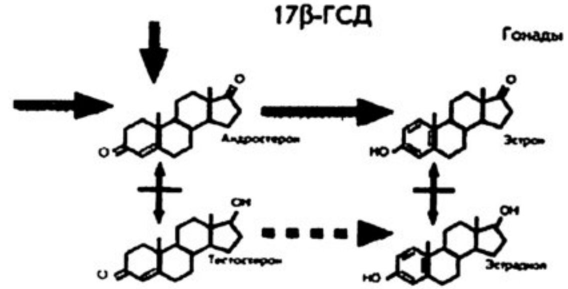


Рис. 11.8.1. Дефицит 17β-ГСД (гидроксистероид дегидрогеназы) приводит к блоку синтеза тестостерона в гонадах, вызывая ложный мужской гермафродитизм у мальчиков

Дефект Р450с17 – фермента, осуществляющего 17-гидроксилирование прегненолона и прогестерона и отщепление боковой цепи С17-С20, приводит к нарушению биосинтеза кортизола в надпочечниках и нарушению биосинтеза андрогенов в надпочечниках и гонадах. Биосинтез минералокортикоидов не нарушен. У мальчиков дефицит фермента Р450с17 приводит к выраженным проявлениям гермафродитизма: наружные гениталии могут быть полностью феминны или умеренно андрогенизированы. Внутренние половые органы не дифференцированы, однако дериваты мюллеровых протоков атрофированы. Яички гипоплазированы, в пубертатном возрасте развиваются клинические и гормональные симптомы первичного гипогонадизма. У девочек наружные и внутренние гениталии формируются соответственно генетическому полу, однако в пубертатном возрасте также формируется первичный гипогонадизм. Для детей обоего пола характерна выраженная артериальная гипертензия, обусловленная избытком минералокортикоидов – предшественников биосинтеза альдостерона, обладающих минералокортикоидной активностью: кортикостерона и 11-дезоксикортикостерона.

Дефицит 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы (3β-ГСД)– редкая форма врожденного дефекта стероидогенеза, приводящая к выраженной недостаточности минералокортикоидной, глюкокортикоидной и андрогеновой продукции. Фермент способствует превращению прегненолона в прогестерон, 17α-прегненолона – в 17α-прогестерон, дегидроэпиандростерона в андростендион, т.е. участвует в биосинтезе стероидов, необходимых для образования минералокортикоидов, глюкортикоидов и половых стероидов. При гормональном исследовании выявляется снижение уровня прогестерона, 17а-гидроксипрогестерона, 11-дезоксикортизола, кортизола, 11-дезоксикортикостерона, альдостерона, андростендиона и тестостерона – Δ 4-стероидов, биосинтез которых требует участия 3β – ГСД2. Уровень Δ–5-стероидов, предшествующих ферментативно-

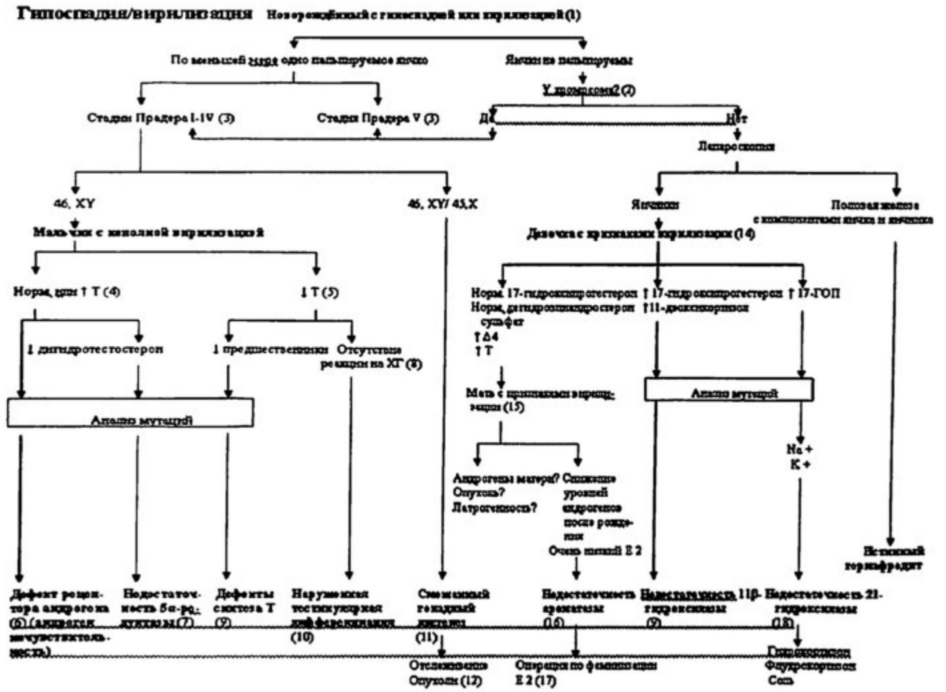
Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

му блоку (17α-гидроксипрегненолона, прегненолона и дегидроэпиандростерона), значительно повышен. Повышение уровня дегидроэпиандростерона, обладающего слабой андрогеновой активностью, приводит к андрогенизации наружных гениталий у генетической девочки: гипертрофии клитора, урогенитальному синусу. Однако у мальчиков андрогеновая активность недостаточна для полной андрогенизации наружных гениталий: кавернозные тела полового члена недоразвиты, имеется гипоспадия. У некоторых больных отмечена дифференцировка мужских половых органов – нормальной последовательностью появления вторичных половых признаков. Менструации приходят поздно и не имеют регулярного характера. У некоторых девочек может наблюдаться первичная аменорея. Основным симптомом резистентных яичников является отсутствие овуляции и бесплодие. Уровень ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ значительно повышены. Секреция эстрогенов и андрогенов соответствует нижним пределам нормы. Стимуляция ХГЧ и аналогами ЛГ-РГ не приводит к овуляции, однако известны клинические наблюдения, свидетельствующие о стимуляции овуляции у этих больных высокими дозами ХГЧ. При ультразвуковом обследовании выявляются увеличенные или нормальные размеры яичников с явлениями поликистоза.

Половые различия в клинических проявлениях, обусловленных патологией рецепторного связывания ЛГ, являются доказательством различной степени влияния ЛГ на гормоногенез в тестикулах и яичниках. У мальчиков ЛГ является основным регулятором синтеза андрогенов, необходимым как для формирования половых органов, так и для процессов полового созревания. У девочек основным стимулятором эстрогеновой секреции является ФСГ. Основной ролью ЛГ в женском организме является стимуляция овуляции.

Дефицит 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы. Фермент 17β-гидроксистероид-дегидрогеназа типа3 (17β-ГСД3) осуществляет свое действие только в гонадах, превращая андростендион в тестостерон. Его дефицит не сопровождается глюкокортикоидными и минералокортикоидными нарушениями.

Мальчики с этим ферментативным дефектом при рождении имеют практически женский тип строения наружных гениталий, однако в пубертатном возрасте развивается выраженная андрогенизация, приводящая иногда к смене пола больного. Параллельно развивается гинекомастия. В гормональном статусе выявляется высокий уровень андростендиона и эстрона, при сниженном или нормальном содержании тестостерона. Тестостерон является продуктом периферического превращения андростендиона, и его возросшая концентрация в пубертатном возрасте обеспечивает хорошую андрогенизацию. В настоящее время доказано, что фермент 17β-ГСД существует в 7 изоформах, экспрессирующихся не только в гонадах, но и во многих тканях: печени, почках, мозге, жировой ткани. Выделено 7 раздельных генов, кодирующих эти коферменты. Дефект гена 17 β-ГСД3 приводит к дефициту гонадной формы фермента и к выраженной внутриутробной недостаточности тестостерона, приводящей к развитию гермафродитизма при рождении. Описано более 14 мутаций гена 17 β-ГСД3, приводящих к гермафродитизму у мальчиков. В пубертате гормональная активность тестикул возрастает, приводя к значительному повышению уровня андростендиона. Неизмененная периферическая активность изоэнзимов 17-ГСД способствует трансформации андростендиона в тестостерон.



Нарушения клеточного метаболизма андрогенов

Дефект 5α-редуктазы. Фермент 5α-редуктаза катализирует превращение тестостерона и других стероидов, имеющих кетоновую группу в 3-й позиции стероидного комплекса, в 5α-дегидростероиды, содержащие гидроксильную группу в положении 3. Наибольший клинический интерес представляет роль энзима, превращающего тестостерон в дигидротестостерон (ДГТ) – более активный метаболит, играющий основную роль в процессах дифференцировки наружных гениталий у мальчиков. В настоящее время идентифицировано 2 типа 5 α-редуктазы человека. Основную роль в процессах превращения тестостерона в ДГТ играет 5 α-редуктаза типа 2, выявляемая в клетках половых органов. Проведено клонирование гена 5 α-редуктазы типа 2 (SRD5A2), который локализован на коротком плече хромосомы 2 и состоит их 5 экзонов и 4 интронов. В настоящее время описано более 30 мутаций SRD5A2, приводящих к развитию гермафродитизма. Около 50% мутаций гомозиготны и 40% представляют собой сочетанные гетерозиготные мутации. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный характер.

При рождении у мальчика наружные гениталии близки к женскому фенотипу, внутренние половые органы имеют мужское строение: развиты тестикулы, семявыносящие протоки, семенные пузырьки и придаток семенника. Урогенитальный синус содержит короткий, слепо заканчивающийся вагинальный отросток. Большинство детей при рождении регистрируются как девочки. В пубертатном возра-

сте возрастает концентрация тестостерона, обеспечивающая выраженную маскулинизацию наружных гениталий и развитие маскулинных вторичных половых признаков, тестикулы опускаются в мошонку. Многие пациенты меняют свой пол на мужской и адаптируются в нем без дополнительной гормональной терапии. Гормональной характеристикой заболевания является резкое снижение уровня ДГТ при нормальном уровне тестостерона на фоне стимуляции ХГ. Возможно также проведение исследования ДГТ invitro в культуре фибробластов кожи гениталий.

Синдром нечувствительности к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации). Синдром тестикулярной феминизации является одной из самых частых причин ложного мужского гермафродитизма. Частота встречаемости составляет 1:50000 новорожденных мальчиков. Заболевание имеет Х-сцепленный характер наследования. Патогенез заболевания обусловлен дефектом гена рецептора андрогенов (АР).

Андрогеновый рецептор (АР) принадлежит к семейству стероидных и тиреоидных рецепторных белков, находящихся как в цитозоле, так и в ядре клетки. Все рецепторы стероидных гормонов имеют общую структурную организацию и состоят из 3 больших доменов. Карбокситерминальный домен является гормонсвязывающим. Центральный сегмент молекулы АР содержит ДНК-связывающий домен. Для этой области характерно наличие двух «цинковых пальцев» – полипептидных петель, разделенных между собой цепью из 12 аминокислот. Это разделение является необходимым для формирования участка сцепления рецептора с ДНК. Аминотерминальный домен содержит регулирующие участки, позволяющие изменять конфигурацию молекулы рецептора. В неактивном состоянии рецептор ассоциирован с ингибиторным протеином, закрывающим «цинковые пальцы». Связанный с андрогеном рецептор освобождается от ингибиторного протеина. «Цинковые пальцы» связываются с ДНК, «узнавая» специфические последовательности стероидрегулируемых генов, что определяет ответ клетки-мишени на стероидную стимуляцию. АР обладает наибольшим сродством к связыванию ДГТ, затем к тестостерону и в меньшей степени к другим андрогенам. Ген АР локализован на коротком плече Х-хромосомы (q 11–12). В настоящее время описано более 200 мутаций, приводящих к развитию различных клинических вариантов синдрома нечувствительности к андрогенам. Большинство мутаций локализовано в ДНК-связывающем и гормонсвязывающем домене.

Существуют два основных клинических варианта синдрома – полная форма (синдром Морриса), при которой наружные гениталии имеют нормальное женское строение, и неполная, при которой наружные гениталии имеют различную степень маскулинизации. Производные мюллеровых протоков (матка, фаллопиевы трубы) отсутствуют, вагинальный отросток укорочен и слепо заканчивается. Производные вольфовых протоков (семявыносящий проток, семенные пузырьки и придаток семенника) в различной степени гипоплазированы. При обеих формах тестикулы обладают способностью в достаточной мере синтезировать тестостерон, который на уровне клетки метаболизируется в ДГТ. Однако дефект андрогеновых рецепторов в цитоплазме приводит к отсутствию или недостаточности ответа на андрогеновый стимул.

При полной форме заболевания отсутствуют все признаки, обусловленные действием андрогенов. Наружные гениталии сформированы по женскому типу.

Гонады могут находиться в брюшной полости или в паховых каналах, реже – в больших половых губах. В пубертатном возрасте формируется нормальный женский фенотип, хорошо сформированы молочные железы, однако половое оволосение отсутствует. Выбор женского пола никогда не вызывает сомнений. Диагноз в допубертатном возрасте ставится лишь случайно, при операции по поводу «паховой грыжи», при которой в области паховых каналов обнаруживаются тестикулы. В пубертатном возрасте пациентки обследуются по поводу «первичной аменореи», при этом обнаруживается аплазия матки и слепой вагинальный отросток. Все пациенты с полной формой тестикулярной феминизации имеют более высокий конечный рост и больший размер конечностей, чем нормальные женщины. В детском возрасте показатели роста у этих пациентов также соответствуют нормативам для мальчиков. Возможно, это связано с влиянием генов, экспрессирующихся на Y-хромосоме.

При гормональном обследовании определяются высокие показатели тестостерона, превышающие нормальный верхний предел здоровых мужчин. Уровень Э2 повышен по сравнению с нормой для мужчин, но ниже, чем у женщин в фолликулиновую фазу цикла. Повышенный уровень Э2 является следствием периферического превращения большого количества тестостерона и достаточен для реализации феномининного фенотипа пациентов. Отсутствие влияния андрогенов на гонадотропную функцию гипофиза приводит к значительному повышению уровня ЛГ, концентрация ФСГ не изменяется.

При гистологическом исследовании гонад выявляется гиперплазия клеток Лейдига и Сертоли, сперматогенез отсутствует. С возрастом повышается частота аденоматозных изменений в тестикулах. В структуре аденом присутствуют как герминативные, так и интерстициальные компоненты, содержащие клетки Лейдига и клетки Сертоли. Высокий риск развития новообразований диктует необходимость оперативного удаления тестикул в пубертатном возрасте и последующей заместительной терапии женскими половыми гормонами. В этот период производится операция по созданию полноценного влагалища – кольпопоэз.

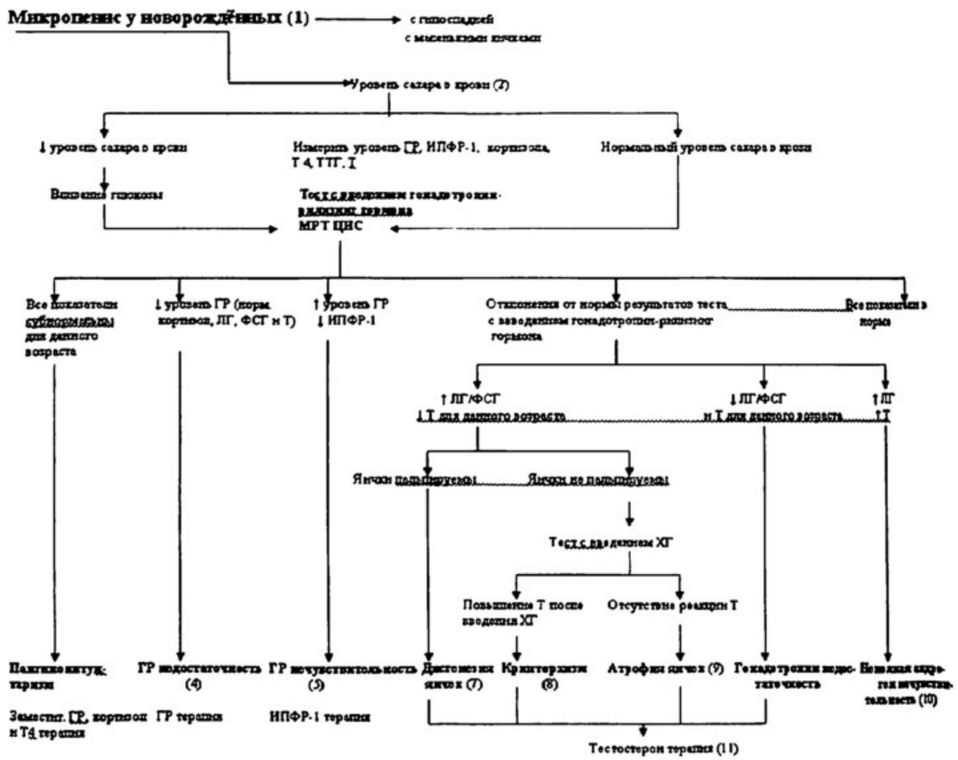
Неполные формы синдрома андрогеновой нечувствительности чрезвычайно гетерогенны. Строение наружных гениталий отражает различную степень недостатка андрогенов в период внутриутробного развития и может различаться даже у больных сибсов в одной семье, имеющих один и тот же генетический дефект. У большинства детей при неполной форме андрогеновой нечувствительности имеется мошоночная или пениальная форма гипоспадии, характерная «шалевидная» расщепленная мошонка, недоразвитие кавернозных тел полового члена. Тестикулы чаще локализованы в расщепленной мошонке или находятся в паховом канале. Тестикулы, как правило, гипоплазированы, при гистологическом исследовании определяется нормальное или увеличенное количество клеток Лейдига, блокада процессов сперматогенеза. В пубертатном возрасте развиваются молочные железы, больные хорошо адаптируются в женском поле. Вариант фенотипа, при котором строение наружных гениталий близко к нормальному мужскому, носит название синдром Рейфенштейна. Имеются сообщения о патологии андрогеновых рецепторов при таких нарушениях, как микропенис, изолированная гипоспадия, азоспермия. В пубертатном возрасте большинство пациентов имеет гинекомастию, недостаточное развитие полового оволосения. В гормональном статусе отмечается повышение уровня тестостерона и ЛГ. Во всех слу-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

чаях, за исключением синдрома Рейфенштейна, предпочтительнее выбор женского пола с последующей пластикой наружных гениталий и вагины, удалением гонад и заместительной терапией женскими половыми гормонами с пубертатного возраста.

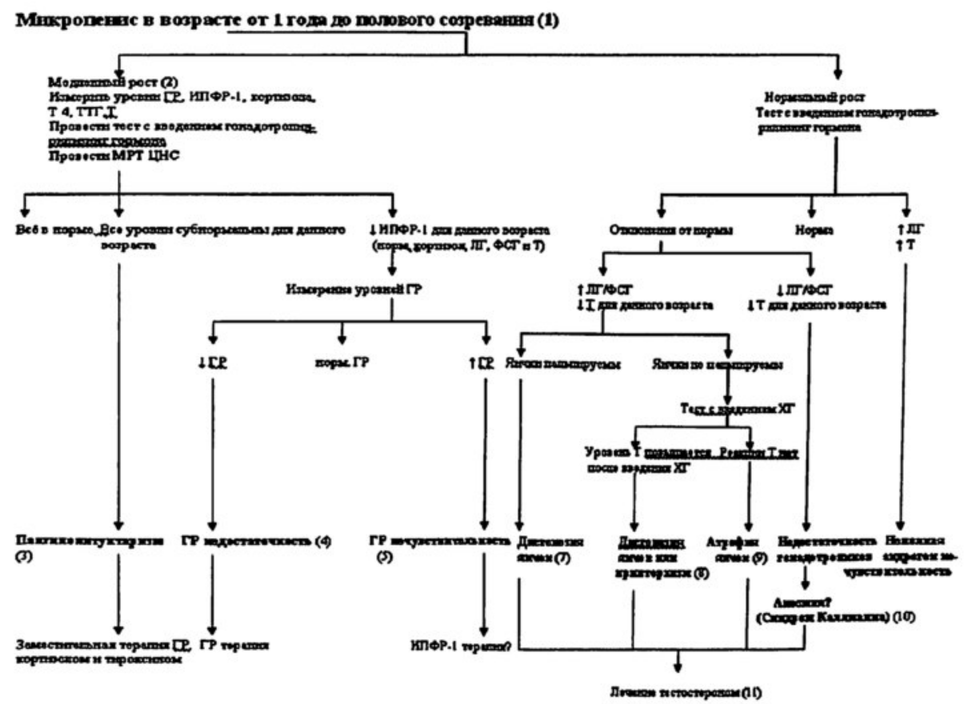
Синдром микропениса

Микропения– аномалия развития полового члена, при которой его длина более чем на 2,5SD меньше средней длины полового члена здоровых мальчиков. При этом отсутствуют симптомы внутриутробных нарушений формирования гениталий, сформирована головка полового члена, уретра развита по мужскому типу. Нормальная длина полового члена доношенного новорожденного мальчика составляет 3, 9±0,8 см, при этом 1,9 см составляет крайнюю допустимую величину в пределах 2,5SD. К возрасту начала пубертата средняя длина полового члена составляет 6, 4±1, 1 см, 2,5 SD- 3. 7 см. у взрослого мужчины средняя длина полового члена равна 13,3±1,6 ем. 2.5SD – 9. 3 см. Длину полового члена следует измерять от его основания, отодвигая жировую складку над лобком у детей с ожирением, до окончания головки полового члена.



Основным этиологическим фактором микропении является недостаток андрогенов в позднем эмбриогенезе. Нормальное формирование уретры и мошонки исключает дефицит андрогенов в первом триместре беременности. Предполагаемым, но не доказанным фактором является локальный тканевой дефицит андрогенового эффекта (дефект 5α-редуктазы или рецептора андрогенов). Микропения является симптомом многих врожденных эндокринных аномалий: синдромов Кальмана, Клайнфельтера, Прадера-Вилли, Корнелия де Ланге, септико-хиазмальной дисплазии и др. В некоторых случаях причину микропении установить не удается.

Терапия микропениса проводится препаратами тестостерона, наилучший эффект лечения достигается у мальчиков первого года жизни. Применяют пролонгированные препараты тестостерона – сустанон, тестостерона энантат в дозе 50 мг/м² на одну инъекцию с интервалом 1 месяц, №3–4. При отсутствии эффекта от терапии и выраженной степени микропении (кавернозные тела <0,5 см) возможна смена пола и проведение феминизирующей пластики наружных гениталий и удаление яичек. В пубертатном возрасте назначается эстрогенотерапия и проводится операция кольпопоэза.



Принципы ранней постнатальной дифференциальной диагностики различных форм гермафродитизма. Выбор половой принадлежности

Рождение ребенка с бисексуальным строением наружных гениталий является критической ситуацией, требующейдостаточно быстрой врачебной реакции в определении формы гермафродитизма и выборе половой принадлежности(схема). Первым шагом в диагностике является тщательный осмотр наружных гениталий и пальпация гонад. Отсутствие гонад при наружной пальпации позволяет предположить наличие ложного женского гермафродитизма, в то время как пальпируемые гонады следует рассматривать как тестикулы (дисгенетичные или нормальные) и предполагать в этом случае наличие ложного мужского гермафродитизма. Следует проводить также немедленное кариотипирование, позволяющее выделить все случаи ложного женского гермафродитизма (кариотип 46XX), основной причиной которого является врожденнаядисфункция коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы и 11β-гидроксилазы). Окончательный диагноз дефицита 21-гидроксилазы подтверждается при выявлении значительного повышения уровня 17-гидроксипрогестерона. Значительно реже причиной бисексуального строения наружных гениталий при кариотипе 46XX является истинный гермафродитизм, дефицит ароматазы или экзогенная андрогенизация (прием матерью ребенка андрогеновых препаратов). Окончательная диагностика истинного гермафродитизма возможна только после результатов гистологического исследования гонад. Предположить наличие дефицита ароматазы можно на основании наличия симптомов вирилизации у матери, появившихся во время беременности и исчезнувших после родов.

В тех случаях, когда гонады пальпируются в расщепленной мошонке или паховых каналах и определен кариотип 46XY, предполагается наличие тестикулярного дисгенеза или ложного мужского гермафродитизма. Для синдрома дисгенезии тестикул характерно наличие как нормального мужского 46XY так и мозаичного кариотипа 46XY/45X0. Следуюшей ступенью диагностики является исследование внутренних половых органов с помощью ультразвукового сканирования. Наличие производных мюллеровых протоков – матки, фаллопиевых труб, верхней трети влагалища позволяет диагностировать синдром дисгенезии тестикул. Отсутствие мюллеровых производных и слепо заканчивающийся влагалищный отросток характерны для всех форм ЛМГ: синдрома резистентности к андрогенам (дефект 5α-редуктазы и дефект рецептора андрогенов) и дефектов биосинтеза тестостерона. Дифференциальная диагностика этих форм ЛМГ чрезвычайно сложна и может проводиться только в специализированных, оснащенных современной аппаратурой центрах.

Ферментативные дефекты биосинтеза тестостерона встречаются чрезвычайно редко. Их гормональная диагностика основана на определении уровня тестостерона и его предшественников в цепи биосинтеза. Значительное повышение уровня предшественников, синтезируемых до ферментативного блока, и снижение уровня стероидов, синтезируемых позже, является доказательством дефекта биосинтеза тестестерона. Три ферментативных дефекта стероидного биосинтеза сопровождаются не только нарушением продукции тестостерона, но и нарушением продукции кортизола, т.е. являются формами врожденной адреналовой гиперплазии. При дефектах StAR-протеина и 3β-ГСД в клинической картине заболевания с первых дней жизни преобладают симптомы тяжелой надпочечниковой не-

достаточности. Дефицит P450c17 сопровождается низкорениновой артериальной гипертензией, гиперкалиемией. Для диагностики этих форм заболевания следует проводить мультистероидное исследование до и после стимуляции препаратами АКТГ (синактен). При дефекте 3β-ГСД определяется значительный подъем Δ5-стероидов (прегненолона, 17а-гидроксипрегненолона, ДГЭА) при сниженном уровне Δ4-стероидов (прогестерона, 17а-гидроксипрогестерона, андростендиона, тестостерона). При дефиците P450c17 снижена концентрация как андрогенов, так и кортизола и предшественников его биосинтеза, однако повышено содержание стероидов с минералокортикоидной активностью (кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона). С наибольшей частотой у больных с ЛМГ встречается ферментативный дефект биосинтеза, вызванный дефицитом 17β-ГСД – фермента, реализующего свое действие только в гонадах и превращающего андростендион в тестостерон. Для диагностики этого ферментативного нарушения проводится исследование тестостерона и андростендиона до и после введения ХГ. Дефицит 17 β -ГСД характеризуется низким уровнем тестостерона при повышении уровня его непосредственного предшественника – андростендиона.

Алгоритм дифференцивльной диагностики ложного мужского гермафродизма



Дефицит 5α-редуктазы как причина ЛМГ встречается значительно чаще, чем дефекты биосинтеза тестостерона. Ранняя диагностика дефицита 5α-редуктазы чрезвычайно важна, так как эти больные очень хорошо адаптируются в мужском поле, не требуя дополнительной гормональной коррекции. Диагноз основывается на повышении соотношения Т/ДГТ в ответ на стимуляцию ХГ. Синдром андрогеновой нечувствительности (тестикулярная феминизация) – наиболее частая причина ЛМГ. Заболевание часто поражает членов одной семьи, поэтому семейный

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

анамнез принципиально важен для диагностики этой формы заболевания. Полные формы тестикулярной феминизации обычно диагностируются лишь в пубертатном возрасте. Основой диагностики служит определение кариотипа 46XY у «пациентки» с первичной аменореей и отсутствием полового оволосения. Неполные формы тестикулярной феминизации у детей раннего возраста чрезвычайно сложно дифференцировать с другими формами ЛМГ. Основным методом диагностики синдрома тестикулярной феминизации (полной и неполной форм) является определение связывания андрогенов в культуре ткани фибробластов кожи гениталий. Этот метод выявляет как качественный, так и количественный дефект андрогеновых рецепторов. Современная молекулярно-генетическая диагностика тестикулярной феминизации основана на выявлении дефекта в структуре гена кодирующего рецептор андрогенов. Однако в клинической практике проведение комплекса дорогостоящих гормональных и генетических исследований мало доступно, поэтому полная дифференциальная диагностика всех форм ЛМГ практически невозможна. Но ответить на основной вопрос, решающий в выборе половой принадлежности, о степени чувствительности к андрогенам, помогает короткая проба с введением пролонгированных препаратов тестостерона 100 мг/м² в/м 4 раза с 15-дневным интервалом. При хорошей чувствительности к андрогенам в период лечения значительно увеличивается в размерах половой член, отмечаются эрекции. Хороший ответ на введение тестостерона характерен для дефицита 17β-ГСД, 5α-редуктазы, синдрома Рейфенштейна.В этих случаях возможно ожидать удовлетворительной адаптации в мужском поле.

В основе выбора пола ребенка лежит не только патогенетический характер заболевания, который может реализоваться в достаточно широком диапазоне клинических проявлений, но и возможность гормональной, физиологической, психической адаптации пациента в выбранном поле. Во всех случаях ложного женского гермафродитизма, без сомнения, следует выбирать женский пол воспитания. Своевременная хирургическая коррекция наружных гениталий и патогенетическая терапия глюкокортикоидными препаратами при 21-гидроксилазном дефиците создадут все условия для гармоничной адаптации в женском поле. Значительно сложнее решается вопрос о выборе пола у больных с тестикулярным дисгенезом и ЛМГ. При смешанной дисгенезии тестикул обычно имеется один функционально активный тестикул и удовлетворительная маскулинизация наружных гениталий, позволяющие избрать мужской пол воспитания. В допубертатном возрасте проводится хирургическое удаление второй рудиментарной гонады, мюллеровых производных и маскулинизирующая пластика наружных гениталий (создание пениальной уретры). В пубертатном возрасте гормональная активность сохраненного тестикула обычно достаточна для полового созревания. В некоторых случаях возможно введение пролонгированных препаратов тестостерона. При двустороннем тестикулярном дисгенезе (синдром рудиментарных яичек) следует избрать женский пол воспитания. Рудиментарные яички подлежат удалению, производится феминизирующая пластика наружных гениталий. С пубертатного возраста проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами, обеспечивающая развитие женских половых признаков. Наличие матки и влагалища обеспечивает регулярные менструалоподобные реакции. Социальная и сексуальная адаптация в женском поле вполне удовлетворительна.

Дифференциальный диагноз различных форм ЛМГ чрезвычайно сложен, поэтому выбор половой принадлежности в большинстве случаев решается в пользу женского пола. Это оправдано тем, что большинство случаев ЛМГ обусловлены нечувствительностью к андрогенам и плохой адаптацией в мужском поле. Лишь в некоторых случаях, при достаточно удовлетворительном развитии кавернозных тел полового члена ребенок воспитывается в мужском поле. Выбор женского пола требует феминизирующей коррекции наружных гениталий и обязательного удаления гонад в максимально раннем возрасте. При полной форме тестикулярной феминизации коррекции наружных гениталий не требуется, но тестикулы следует удалять, так как имеется высокая вероятность их малигнизации. С пубертатного возраста проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами. Всем больным с ЛМГ адаптированным в женском поле, показано оперативное удлинение вагины (кольпопоэз), которое целесообразно проводить в постпубертатном возрасте, после начала эстрогенотерапии.

Больных с истинным гермафродитизмом, в особенности с кариотипом 46XX или химеризмом 46XX/XY, целесообразно адаптировать в женском поле. Ovotestis и ткань яичка подлежат обязательному удалению. Наличие матки, влагалища и овариальной ткани позволяет пациентам хорошо адаптироваться в женском поле. В тех случаях, когда маскулинизация наружных гениталий удовлетворителъна, возможен выбор мужского пола воспитания, однако удаление гонад – как ovotestis, так и тестикул обязательно, так как имеется высокий риск малигнизации тестикулярной ткани. С пубертатного возраста проводится заместительная терапия мужскими половыми гормонами.

Общие принципы заместительной гормональной терапии при гипогонадизме

Гормональная терапия конституциональной задержки роста и пубертата

Проблема терапии конституциональной задержки роста и пубертата в настоящее время является предметом особенно острых дискуссий среди педиатров-эндокринологов. Существуют две принципиально различные позиции: первая декларирует активное использование препаратов половых стероидов, вторая – категорический отказ от гормональной терапии и использование только неспецифических и общеукрепляющих методов лечения. Сторонники второй точки зрения рассматривают КЗРП как физиологический вариант пубертата, который манифестирует спонтанно, но в более поздние сроки. Однако, во-первых, в настоящее время не существует диагностических тестов, которые могли бы достоверно дифференцировать функциональную задержку пубертата и органическую природу гипогонадотропного гипогонадизма. Во-вторых, КЗРП сопровождается целым рядом проблем как субъективного, психологического характера, так и объективного, имеющего неблагоприятные для пациента последствия. Мальчики – подростки с КЗРП имеют не только половой инфантилизм, но и выраженную задержку роста, что является основной причиной беспокойства как самого ребенка, так и его родителей и заставляет искать помощи у специалистов. Последствия психологической травмы, испытываемой подростком, отвергаемым сообществом сверстников, по-настоящему не изучены. Пубертатный возраст является критическим периодом становления многих поведенческих реакций, социальной позиции, активного познавательного интереса. Причем, многое из этого подросток должен приобретать в группе сверстников, чувствуя себя равным или даже стремясь стать лидером. Подросток с КЗРП не может быть равноправным

членом коллектива ровесников не только в силу своего отставания в росте, но и в силу своего общего инфантилизма, связанного с дефицитом половых гормонов. Это может привести к патологическому формированию его личности в дальнейшем. Помимо психологических проблем, задержка пубертата может привести и к осложнениям медицинского характера. К ним прежде всего относятся снижение конечного роста и снижение костной плотности, формирование остеопороза. Конечный рост подростков с КЗРП является предметом многочисленных исследований. Большинство из них свидетельствует о том, что конечный рост подростков близок к генетически прогнозируемому росту. Однако генетически прогнозируемый рост у этих детей, как правило, не превышает 10-й перцентили, так как родители имели также поздний пубертат. Поэтому проблему коррекции дефицита роста у этих детей также следует принимать во внимание. И, наконец, одной из наиболее важных проблем у пациентов с КЗРП является снижение костной плотности и формирование остеопороза, сохраняющегося в последующей жизни. Несмотря на то, что не существует доказанных патогенетических объяснений развития стойкого снижения костной плотности у детей с КЗРП, этот факт следует принимать во внимание, выбирая терапевтическую тактику коррекции этого состояния.

Цель гормональной терапии КЗРП:

- стимуляция развития вторичных половых признаков;
- стимуляция скорости роста;
- активация созревания собственной гипоталамо-гонадотропной системы, «запускающей» пубертат;
- активация процессов минерализации костной ткани;

Основным требованием, предъявляемым к медикаментозной гормональной терапии, является отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может ухудшить ростовой прогноз.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии, отвечающей всем перечисленным требованиям, является применение коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: тестостерона энантат в дозе 50–100 мг в/м один раз в месяц или полиэстеры тестостерона (сустанон, омнадрен) в/м в дозе 0,5 мл один раз в месяц. Препараты применяются курсом в 3–6 мес. *Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.*

Применение препаратов ХГ менее предпочтительно для коррекции КЗРП, так как они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению ростового прогноза. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГ подросткам при костном возрасте менее 12 лет. Кроме того, препараты ХГ требуют частого введения и имеют высокую стоимость.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет желательно ограничиться только препаратами анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на стимуляцию гонадотропной продукции и не вызывая развития вторичных половых признаков и ускорения костного созревания. Следует рекомендовать препараты новой генерации, не обладающие андрогенизирующим эффектом. К таким препаратам относится оксандролон. Препарат назначается в дозе 0,1 мг/кг веса, но не более 2,5 мг в сутки peros ежедневно в течение 3–6 мес. Через 3 мес. приема препарата необходим обязательный контроль костного возраста.

Применение препаратов гормона роста для стимуляции роста у подростков с КЗРП является предметом дискуссии. В настоящее время не существует доказательств улучшения ростового прогноза у подростков, получавших терапию препаратами гормона роста. Однако является неоспоримым фактом снижение спонтанной секреции гормона роста, снижение его ответа на фармакологические стимуляторы, а также снижение уровня ИФР–1 у подростков с КЗРП. Таким образом, существует транзиторное снижение активности системы ГР – ИФР–1 и, возможно, применение препаратов ГР в период, когда впервые фиксируется падение скорости роста (8–10 лет), окажет благоприятное влияние на конечный рост ребенка и формирование костной плотности.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков с гипогонадизмом и с изолированным гипогонадизмом используются преимущественно пролонгированные препараты эстеров тестостерона – тестостерона энантат, полиэстеры (сустанон 250, омнадрен). Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13–13, 5 лет. В ряде случаев, когда гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью, лечение можно начинать раньше, при костном возрасте, достигшем 12 лет. Препараты вводятся в/м с интервалом 3–4 нед. Доза препарата составляет 50 мг в первый, 100 мг – во второй, 200 мг – в третий год лечения и далее постоянная заместительная терапия. Помимо эстеров тестостерона для поддерживающей терапии можно использовать препарат тестостерона ундеканоат – андриол, представляющий собой жирно-кислотный эфир естественного тестостерона. Тестостерон ундеканоат при пероральном применении не подвергается первичному печеночному метаболизму, а распределяется по лимфатической системе и таким образом сохраняет свою активность. Капсула андриола содержит 40 мг тестостерона ундеканоата, поддерживающая доза составляет 80–120 мг в сутки, распределяемая на 2 приема. Для поддерживающей заместительной терапии выпускаются также препараты для накожного применения в виде пластырей.

Препараты ХГ можно использовать как монотерапию для стимуляции полового созревания только у подростков с парциальными формами гипогонадотропного гипогонадизма. При тяжелых формах, сопровождающихся практически тотальным отсутствием гонадотропинов, терапия препаратами ХГ может оказаться неэффективной или для достижения эффекта потребуются очень высокие (до 6000 МЕ на инъекцию) дозы ХГ. В подобных случаях в процессе лечения быстро образуются антитела к ХГ, что приводит к резистентности к данному виду терапии. В качестве монотерапии могут использоваться следующие препараты ХГ, обладающие преимущественно ЛГ-подобной активностью: профази, прегнил, хорионический гонадотропин, хорагон. Препараты вводятся в/м 2 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000–1500 МЕна инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 месяцев терапии доза может быть увеличена до 2000–3000 МЕ.

Для инициации пубертата у подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом целесообразно применять сочетанную терапию препаратами андрогенов и ХГ, чередуя месячную терапию препаратами ХГ и 3-месячные курсы эстеров тестостерона в стандартных дозах. Этим достигается хорошее развитие вторичных

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

половых признаков, развитие костной и мышечной массы и увеличение объема тестикул. У взрослых пациентов для стимуляции сперматогенеза дополнительно назначают препараты, обладающие сочетанной ЛГ и ФСГ-активностью (хумегон, меногон, пергонал) или ФСГ-активностью (пурегон, метродин).

Внедрение в практику генноинженерных препаратов, обладающих ЛГ- и ФСГ-активностью, позволит расширить показания к их применению для лечения гипогонадотропных форм гипогонадизма, так как исключит возможность образования антител и резистентности к стимулирующей терапии. Импульсное введение аналогов ЛГ-РГ может быть достаточно эффективным для инициации и поддержания половой функции у подростков с гипоталамическими формами гипогонадизма (синдром Кальмана).

Препарат вводится с помощью специальной помпы-дозатора, обеспечивающей периодическое введение ЛГ-РГ каждые 90 мин. Такой метод физиологичен, однако реально на практике используется только у женщин для индукции овуляции.

У подростков с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводится лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

Подросткам с синдромом Клайнфельтера, несмотря на парциальный андрогеновый дефицит, терапию препаратами тестостерона по стандартной схеме следует назначать с 13–14 лет. Препараты андрогенов значительно улучшают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма. Длительное наблюдение за подростками с синдромом Клайнфельтера показало, что ранняя терапия препаратами тестостерона значительно повышает интеллект взрослых пациентов, их трудоспособность и социальную адаптацию.

Заместительная гормональная терапия у девочек

Инициация пубертата у девочек, как с гипер- так и с гипогонадотропным гипогонализмом проводится препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13–14 лет при достижении пубертатного костного возраста (11–11,5 лет). Традиционно начинают терапию с назначения этинил-эстрадиола (микрофоллин). Доза препарата не должна превышать 0,1 мкг/кг веса в сутки в течение первых 6 мес. лечения, затем может быть увеличена до 0,2–0,3 мкг/кг веса в сутки. Указанной дозы вполне достаточно для развития молочныхжелез и индукции менархе. Превышение дозы этинил-эстрадиола вызывает быстрое закрытие зон роста, так как эстрогены обладают более выраженной, чем андрогены, способностью ускорять костное созревание. Кроме того, повышенные дозы этинил-эстрадиола, назначаемые в пубертатном возрасте, могут являться определенным фактором риска развития злокачественных новообразований молочных желез у взрослых женщин. В последние годы для инициации пубертата у девочек с гипогонадизмом находят более широкое применение препараты коньюгированных эстрогенов (премарин 625мкг в сутки) и препараты природных эстрогенов: производные β-эстрадиола – эстрофем, производные эстрадиола валериата – прогинова. Препараты этой группы назначаются в дозе 1 мг в сутки. Возможно также наружное применение эстрогеновых препаратов в виде гелей (дивигель). Препарат наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Через 1 год монотерапии эстрогенами переходят

к циклической заместительной терапии эстроген-прогестагеновыми препаратами. С этой целью достаточно удобно применять комплексные эстроген-прогестагеновые препараты, содержащие естественные эстрогены: дивина, цикло-прогенова, трисеквенс.

У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстрогенотерапию следует начинать позже, не ранее 14–15 лет, при достижении пубертатного костного возраста, до этого периода проводится ростстимулирующая терапия препаратами гормона роста.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение; //Учебное пособие – М. 2002,78–92,105–124.
2. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. //Учебник М. Медицина 2000; 5.1 5.7–5.8: 335–344, 372–397.
3. Дедов И.И. Детская эндокринология /И.И.Дедов, В.А.Петеркова. М.: Универсум паблишинг, 2006. – С.476–587.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев 8.8. Эндокринология. //Учебник – М. Медицина 2000; 284–304.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А.// Детская эндокринология.-М., 2006.
6. Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А. Половое развитие детей: норма и патология, М. 2002
7. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков// Справочник под.ред. проф. Н.П. Шабалова.- М., 2003
8. Калинченко С.Ю. Мельниченко Г.А.Синдром Клайнфельтера. 2007
9. Козлова С.И. Семанова Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. 2007
10. Плехова. Е.И.Задержка полового развития мальчиков.2000
11. Практические алгоритмы в детской эндокринологии. Зив Хохберг. 1999 г.
12. Семичева Т.В. Преждевременное половое развитие (клинические гормональные молекулярно-генетические аспекты) дисс. докт. М. 1998.
13. Семичева Т.В., Добрачева А.Д. Гонадотропиннезависимые формы преждевременного полового развития у мальчиков (тестотоксикоз). Сборник материалов 3 Российского съезда эндокринологов. М. 1996, 253.
14. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. 2007
15. Charles G.D., Brook, Peter E. Clayton. Clinical Pediatric Endocrinology.2005
16. Charles G.D., Brook, Rosalind S. Brown Handbook of Clinical Pediatric Endocrinology. 2008.
17. Hatipoğlu N., Kurtoğlu S. Micropenis: etiology, diagnosis and treatment approaches //Journal of clinical research in pediatric endocrinology. – 2013. – Т. 5. – №. 4. – С. 217.
18. Hochberg Z. (ed.). Practical algorithms in pediatric endocrinology. – Karger Medical and Scientific Publishers, 2007.
19. Miller W. L. Androgen synthesis in adrenarche //Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2009. – Т. 10. – №. 1. – С. 3–17.
20. New M. I., Levine L. S. Congenital adrenal hyperplasia. – Springer Science & Business Media, 2012. – Т. 26.
21. Öçal G. Current concepts in disorders of sexual development //J Clin Res Pediatr Endocrinol. – 2011. – Т. 3. – №. 3. – С. 105–14.
22. Ogden C. L. et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 // Jama. – 2006. – Т. 295. – №. 13. – С. 1549–1555.
23. Ono M., Harley V. R. Disorders of sex development: new genes, new concepts //Nature Reviews Endocrinology. – 2013. – Т. 9. – №. 2. – С. 79–91.

24. Renu D. et al. Persistent mullerian duct syndrome //Indian Journal of Radiology and Imaging. – 2010. – Т. 20. – №. 1. – С. 72.
25. Utriainen P., Voutilainen R., Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth //The Journal of pediatrics. – 2009. – Т. 154. – №. 6. – С. 882–887.
26. Utriainen P., Voutilainen R., Jääskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth //The Journal of pediatrics. – 2009. – Т. 154. – №. 6. – С. 882–887.
27. Wang C. et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males //International journal of andrology. – 2009. – Т. 32. – №. 1. – С. 1–10.
28. Williams R. M., Ward C. E., Hughes I. A. Premature adrenarche //Archives of disease in childhood. – 2011. – С. archdischild300011.
29. Wiygul J., Palmer L. S. Micropenis //The Scientific World Journal. – 2011. – Т. 11. – С. 1462–1469.

11.9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Определение. Сахарный диабет (СД) – заболевание обмена веществ различной этологии, которое характеризуется хронической гипергликемией, возникающее в результате нарушения секреции или действия инсулина либо обоих факторов одновременно (ISPAD, 2011).

Сахарный диабет представляет собой гетерогенную группу различных патологий, характеризующихся этиологическими, патогенетическими и клиническими особенностями. Причем этиологические и патогенетические факторы не всегда могут быть идентифицированы. Поэтому ведущими в выделении разных форм заболевания являются их клинические проявления.

Эпидемиология. Заболеваемость и распространенность сахарного диабета 1 типа существенно варьируют в разных странах мира. По мультинациональному проекту, известному как DiamondProject, собрана стандартизированная международная информация о заболеваемости, факторах риска и смертности, ассоциированных с детским диабетом. Эти исследования показали широкую вариабельность заболеваемости СД 1 типа в зависимости от популяции и географической широты. Более 70 стран мира приняли участие в этом проекте. Согласно результатам этих исследований показатели заболеваемости сахарным диабетом:

– самые высокие показатели (более 20 на 100тыс. в год) отмечены в Скандинавских странах (Финляндия, Швеция, Норвегия) и Сардинии (Италия) и у йеменских евреев в Израиле.

– средние (7–9 на 100тыс. в год) – в США, Новой Зеландии, Нидерландах, Испании.

– низкие (менее 7 на 100тыс. в год) в таких странах, как Польша, Италия (кроме Сардинии), Израиль.

К странам с наименьшим риском заболеваемости (менее 3 на 100 тыс. в год) были отнесены Чили, Мексика, Китай.

В регионах с высоким риском развития заболевания частота новых случаев заболевания сахарным диабетом 1 типа выше среди лиц мужского пола по сравнению с женским. В течение последних лет, особенно в регионах с повышенной заболеваемостью (Финляндия, Швеция, Дания), отмечена тенденция к более высокой заболеваемости детей в очень раннем возрасте до 5 лет.

В России распространенность СД 1 типа у детей за последние 10 лет выросла на 35, 7% (с 59, 4 до 80,6 на 100 тыс. детского населения), у подростков на 68, 9% (с 108, 5 до 183, 5 на 100 тыс. подросткового населения) [Сунцов Ю.И. и др., 2011]. На 01.01.2012 г. по данным государственного регистра сахарногодиабета в России насчитывается 316603 больных СД 1типа, из них 18 384 детей, 8 934 подростков, 289285 взрослых т.е. Россия является страной со средним риском заболеваемости СД 1 типа. В Узбекистане впервые эпидемиологические данные при СД 1 типа у детей были проанализированы Алихановой Н.М. в 1998, где распространенность 6.8, заболеваемость 1.6, а смертность у детей с СД 1 типа составила 4, 0 на 100 000 д.н.В 2000 году в Узбекистане по инициативе НИИ Эндокринологии МЗ РУз в соответствии с рекомендациями Сент-Винсентской декларации был создан Национальный регистр (НР) СД 1 типа детей и подростков для систематического учета распространенности, заболеваемости, смертности детей и подростков с СД 1 типа и оптимизации организации лечебной и профилактической помощи детям и подросткам.

По данным НР в Узбекистане за период 2000–2012 у детей отмечалось увеличение распространенности с 7, 5 до 15, 1 на100тыс. детского населения, заболеваемости с 2,7 до 3,1 на 100 тыс. детского населения и снижение смертности с 0,1 до 0,053 на 100.000 д.н. Заболеваемость СД 1 типа среди детей в Узбекистане соответствует низкой степени риска, зависит от степени урбанизации, широтного градиента, от возраста манифестации, имеет тенденцию к омоложению. За период регистра отмечается снижение показателей смертности наряду с изменением структуры причин смерти и увеличением продолжительности жизни до смерти, что говорит о правильно выбранной стратегии и тактики проведения регистра.

Этиология и патогенез.Как показали многочисленные исследования последних лет, СД 1 типа – аутоиммунное заболевание у генетически предрасположенных лиц, при котором длительно текущий хронический лимфоцатарный инсулит приводит к деструкции бета-клеток с последующим развитием инсулиновой недостаточности.

Несмотря на большое число исследований, патогенез СД 1 типа остается во многом неясным. Преобладает концепция о наличии пусковых механизмов (вирусы, токсины?), которые индуцируют аутоиммунные процессы, детерминирующие поражение инсулинсекретирующих клеток, результатом чего является гипергликемия. Однако взаимосвязь этих факторов остается недостаточно установленной.

Развитие заболевания в настоящее время представляется следующим образом: патогенетический агент из окружающей среды (токсины, вирусы, инородные белки) повреждают панкреатические бета-клетки, инициируя аутоиммунный процесс, за которым следуют сменяющиеся периоды регенерации и дальнейшего разрушения различными триггерами. Субклиническое течение становится клинически выраженным (манифестация заболевания) после разрушения 70–80% всех бета-клеток. Предполагается, что инициация аутоиммунного процесса при СД 1 типа начинается в перинатальном периоде.

Инициирующие факторы в развитии сахарного диабета 1 типа(факторы внешней среды).

Для начала аутоиммунного процесса необходим инициирующий или провоцирующий фактор внешней среды (триггер). На современном этапе не существует

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

единого и несомненного взгляда на природу такого провоцирующего фактора. В настоящее время выделяют ряд наиболее вероятных факторов, принимающих участие в запуске процессов разрушения островковых клеток.

Заражение больного вирусами, участвующими в развитии сахарного диабета, может происходить задолго до клинической манифестации заболевания, которой предшествует хронический аутоиммунный инсулит, связанный с вирусной персистенцией в островковой ткани.

Факторы внешней среды в этиологии аутоиммунного СД 1 типа

Специфический агент	
Вирусы	Энтеровирусы Коксаки В Краснуха (врожденная) Паротит Ротовирусы Цитомегаловирус Echo Энцефаломиокардиты Эпштейн-Бар Гепатиты А, В, С, Д
Факторы питания	Коровье молоко и смешанное вскармливание на основе коровьего молока Продолжительность грудного вскармливания Нитраты
Стиль жизни	Воздействие бета-клеточных токсинов

Длительное время считалось, что СД 1 типа развивается очень быстро. Однако систематическое проспективное обследование родственников 1 степени родства позволило сделать вывод, что СД 1 типа является длительно скрыто текущим аутоиммунным заболеванием, которое затем внезапно остро манифестирует. В его развитии в настоящее время выделяют 6 стадий, начиная с генетической предрасположенности и заканчивая полной деструкцией бета-клеток.

Стадии развития СД 1 типа

I стадия – генетическая предрасположенность, которая реализуется менее чем у половины генетически идентичных близнецов и у 2–5% сибсов.

II стадия – гипотетический пусковой момент, который вызывает развитие III стадии.

III стадия – активный аутоиммунный процесс. Первоначально лица даже с иммунными нарушениями имеют нормальную секрецию инсулина.

IV стадия – при выраженных иммунных нарушениях отмечается снижение секреции инсулина в ответ на введение глюкозы. При этом уровень гликемии остается нормальным.

V стадия –клиническая манифестация, которая развивается после гибели 80–90% бета-клеток. При этом еще сохраняется остаточная инсулиновая секреция.

VI стадия – полная деструкция бета-клеток.

Патогенез сахарного диабета чрезвычайно сложный, многоэтапный процесс, при котором различные аллели HLA генов, связанные с риском заболевания или защитой от него, имеют различные механизмы влияния.

Клиника сахарного диабета

Сахарный диабет может развиться у ребенка в любом возрасте. В течение первых месяцев жизни заболевание встречается редко, риск увеличивается после 9 месяцев, постепенно нарастает к пубертатному возрасту и снижается у взрослых. У абсолютного большинства больных в детском возрасте развивается СД 1 типа, который характеризуется выраженной инсулиновой недостаточностью и всегда является инсулинзависимым.

Основными симптомами являются:
- полиурия;
- полидипсия;
- полифагия;
- потеря массы тела;
- энурез (недержание мочи, чаще ночное);
- запах ацетона изо рта.

Степень выраженности полиурии может быть различной. Количество выделенной мочи может достигать 5–6 л. В процессе развития симптоматологии сахарного диабета полиурия является первым манифестным симптомом глюкозурии. Она является следствием гипергликемии, превысившей уровень почечного порога для глюкозы (в среднем 9 ммоль/л). Полиурия развивается в результате осмотического диуреза, обусловленного высокой концентрацией глюкозы в моче. Степень выраженности полиурии может быть различной. Иногда количество выделенной мочи достигает 5–6 литров. Моча, обычно бесцветная, имеет высокий удельный вес за счет выделяющегося сахара. В дневное время этот симптом, особенно у детей школьного возраста, не привлекает внимания ни детей, ни взрослых. В то же время ночная полиурия и нередко сопутствующее ей недержание мочи являются более заметными. Энурез сопутствует тяжелой полиурии и часто является первым замечаемым симптомом диабета. Нередко внимание родителей привлекает появление липкой мочи. Полиурия является компенсаторным процессом, т.к. способствует снижению гипергликемии и гиперосмолярности в организме.

Полидипсиявозникает вторично к полиурии вследствие обезвоживания организма и раздражения центра жажды головного мозга из-за гиперосмолярности крови. Так же как полиурия, жажда более заметной бывает в ночные часы, а также утром, до завтрака. Сухость во рту заставляет ребёнка в течение ночи несколько раз просыпаться и пить воду Здоровые дети, имеющие привычку пить воду в течение дня, ночью, как правило, не пьют.

Полифагия(постоянное чувство голода) в сочетании со снижением массы тела являются одним из характерных признаков сахарного диабета. Они развиваются вследствие энергетического голодания клеток организма из-за нарушения утилизации глюкозы и потери ее с мочой, с одной стороны, и усиления процессов липолиза и протеолиза в условиях дефицита инсулина, с другой. Резкая потеря массы тела происходит также в связи с обезвоживанием организма. Полифагия не всегда оценивается родителями как патологический симптом и не фиксируется в числе жалоб, а нередко даже расценивается ими как положительное явление в состоянии ребенка. Потеря массы тела в большей степени тревожит родителей. Сочетание полифагии с потерей массы тела обычно заставляет обратиться к врачу. Однако нередко обследование ребёнка идёт в неправильном

направлении (чаще всего, по пути исключения глистной инвазии, желудочно-кишечного заболевания, хронической инфекции и пр.) и больной остаётся без медицинской помощи. В дальнейшем у ребенка развиваются общая и мышечная слабость, которые объясняются не только энергетическим голоданием клеток, но и нарастающими электролитными нарушениями.

Усиление липолиза в жировой ткани приводит к нарастанию в крови концентрации свободных жирных кислот, которые усиливают кетогенез из-за сниженной в условиях дефицита инсулина липосинтетической способности печени. Накопление кетоновых тел приводит к развитию диабетического кетоацидоза. Появляется запах ацетона изо рта, полифагия сменяется сниженным аппетитом, нарастает слабость, появляется одышка, вначале при физической нагрузке, а затем и в покое, к которым присоединяется анорексия, тошнота, рвота, сонливость. Это грозные признаки развития коматозного состояния. Нередко сахарный диабет дебютирует у детей псевдоабдоминальным синдромом. Боли в животе, тошнота, рвота, возникающие при быстро развивающемся кетоацидозе, расцениваются как симптомы хирургической патологии. Часто такие дети в связи с подозрением на острый живот ошибочно подвергаются лапаротомии.

При объективном обследовании в дебюте сахарного диабета регистрируются различные кожные изменения. Сухость кожных покровов и слизистых вследствие обезвоживания организма являются почти постоянным симптомом. На волосистой части головы может появиться сухая себорея, а на ладонях и подошвах – шелушение. Слизистая ротовой полости, губы обычно ярко красного цвета, сухие, в углах рта – раздражение, заеды. На слизистой ротовой полости могут развиваться молочница, стоматит. Диабетический румянец, захватывающий нередко, кроме щек, лоб и подбородок, связан с парезом кожных капилляров при гипергликемии и кетозе. Иногда обращает внимание желтушное прокрашивание кожи ладоней, подошв, носогубного треугольника (ксантоз), вызвано отложением каротина в роговом слое кожи из-за нарушения его превращения в печени в витамин А.

В дебюте заболевания у детей может встречаться редкое поражение кожи – липоидный некробиоз.

Органы дыхания при сахарном диабете поражаются редко.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в дебюте заболевания отмечаются лишь при тяжёлой декомпенсации и характеризуются тахикардией, приглушением тонов сердца, наличием функциональных шумов. При ЭКГ исследовании выявляются изменения метаболического характера.

Гепатомегалияу детей отмечается довольно часто и зависит от степени нарушения метаболизма. Увеличение печени при сахарном диабете обычно связано с жировой инфильтрацией вследствие инсулиновой недостаточности. Назначение инсулина и компенсация углеводного обмена приводит к нормализации размеров печени.

Дебют диабета в пубертатном периоде у девочек может сопровождаться нарушением менструального цикла. Манифестным симптомам сахарного диабета могут предшествовать упорный фурункулез, ячмени, кожные заболевания. У девочек возможны жалобы на зуд в области наружных гениталий и в других частях тела, что заставляет родителей обследовать их у гинеколога.

Клиническая картина сахарного диабета у детей младшего возраста

У детей грудного возраста нередко наблюдается более острое начало с явлениями кетоза с небольшим продромальным периодом. Диагностировать заболевание бывает достаточно трудно, поскольку жажда, полиурия могут быть просмотрены. Диабет чаще всего диагностируется в состоянии прекомы и комы. При этом можно выделить два клинических варианта дебюта сахарного диабета у детей грудного возраста:

- внезапное развитие заболевания по типу токсико-септического состояния. Резкое обезвоживание, рвота, интоксикация быстро приводят к развитию диабетической комы;
- более медленное нарастание тяжести состояния. Постепенно прогрессирует дистрофия, несмотря на хороший аппетит. Характерно жадное сосание. Дети беспокойны и успокаиваются после питья. Часто возникают не поддающиеся лечению опрелости, особенно в области наружных половых органов, у девочек вульвиты, у мальчиков – балaниты. Патогномоничным является симптом «накрахмаленных пеленок» после высыхания мочи и липкие пятна на полу при попадании мочи.

Сахарный диабет у детей первых 5 лет жизни также характеризуется более острой и тяжелой манифестацией по сравнению с больными старшего возраста с поздней диагностикой в состоянии прекомы или комы. У детей моложе 5 лет при манифестации заболевания более низкий уровень С-пептида (0,5±0,3нг/мл против 0,9±0,8 нг/мл у детей старше 5 лет, $p<0,005$), большая потребность в инсулине в начале лечения (1,0±0,4 ед/кг против 0,7±0,4 ед/кг сутки), более быстрое истощение эндогенной секреции инсулина и меньшая частота частичной и полной ремиссии.

Синдром нарушенного всасывания (мальабсорбция) у детей с сахарным диабетом встречается чаще, чем в общей популяции. В основе синдрома может лежать нарушение взаимосвязи между гормонами поджелудочной железы и интестинальными гормонами. Эта взаимосвязь получила название энтероинсулярной оси. Клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции у детей с диабетом являются увеличение размеров живота, метеоризм, развитие гипотрофии и задержки роста, полифагия. Симптомами кишечной дисфункции являются учащенный, неоформленный, непереваренный стул, полифекалия, редко – боли в животе. Существуют комплексные причины развития синдрома мальабсорбции – панкреатическая недостаточность, нарушение функции печени, дисбактериоз кишечника, недостаточность ферментов тонкой кишки. Течение сахарного диабета при наличии синдрома мальабсорбции характеризуется тяжестью и крайней лабильностью, склонностью к развитию кетоза, повторяющимися тяжелыми гипогликемиями. В липидограмме крови в большинстве случаев отмечается высокий уровень общих липидов, фосфолипидов, триглицеридов, НЭЖК, в липидограмме кала у 50% больных выявляется стеаторея. Это связано как с повышенной экскрецией триглицеридов, вызванной нарушением экскреторной функции поджелудочной железы и недостаточным выделением липазы, так и с повышенным выделением фосфолипидов и моноглицеридов вследствие нарушения всасывания в тонкой кишке, обусловленного дисбактериозом кишечника. При исследовании активности ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови у большинства больных было обнаружено значительное повышение уровня трипсина, что может быть обусловлено явлениями панкреатита. При ультразвуковом исследовании поджелудочной железы выявляется изменение ее структуры, сви-

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

детельствующее о реактивном панкреатите. Синдром мальабсорбции при сахарном диабете может быть проявлением автономной нейропатии.

Течение сахарного диабета у детей условно можно разделить на 5 этапов:

– начальный этап, или дебют сахарного диабета;
– ремиссия после начального периода;
– прогрессирование диабета;
– нестабильный этап препубертатного периода;
– стабильный период, наблюдающийся после периода полового созревания.

Ремиссия сахарного диабета, которую образно называют медовым месяцем, наблюдается после достижения компенсации углеводного обмена у 20–50% больных. В это время потребность в инсулине составляет менее 0,5 ед/кг массы тела в сутки (частичная ремиссия). В редких случаях полностью исчезает потребность в инсулине (полная ремиссия). Предполагается, что в основе этого феномена лежит снижение процессов аутоагрессии благодаря тому, что инсулинотерапия снижает секреторную активностьбета-клеток, и на их поверхности уменьшается количество антигенов. Гибель 80–95% бета-клеток стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников, находящихся в ткани поджелудочной железы. Эти клетки гибнут не сразу, так как инсулин тормозит аутоиммунный процесс и дает возможность «отдохнуть» бета-клеткам. Длительность ремиссии колеблется от нескольких недель до нескольких месяцев, редко – 1–2 года.

Важно не пропустить начинающуюся ремиссию, поскольку избыточное введение инсулина может подавлять образование остаточного аутогенного инсулина по механизму обратной связи. Прекращение введения экзогенного инсулина даже в фазе полной ремиссии не рекомендуется, поскольку это может спровоцировать окончание ремиссии и утяжеление течения диабета. Как известно, инсулинотерапия проводится в настоящее время даже на ранних доклинических стадиях СД с профилактической целью для предотвращения манифестации заболевания. Остаточная инсулиновая секреция сохраняется в течение 2–5 лет у большинства детей с сахарным диабетом 1 типа. У подростков с диабетом, развившимся после пубертата, секреция инсулина снижается более медленно. У больных, имевших в анамнезе ремиссию заболевания, в большинстве случаев отмечается более стабильное течение заболевания.

Факторы, способствующие развитию ремиссии СД:

• ранняя диагностика заболевания;
• оптимальный подбор дозы инсулина;
• максимальная компенсация углеводного обмена.

В некоторых случаях окончание ремиссии может быть спровоцировано перенесенной вирусной инфекцией либо грубыми нарушениями диеты. Потребность в инсулине по мере прогрессирования заболевания увеличивается, достигая максимума в период полового созревания.

Дифференциальный диагноз СД 1 типа у детей.

До настоящего времени проблема дифференциальной диагностики сахарного диабета в период его дебюта остается актуальной. У 88% детей диабет диагностируется в состоянии кетоацидоза.

Анализ историй болезни выявляет большое разнообразие диагнозов, поставленных детям при первичном обращении к врачу:

- хирургическая патология (острый аппендицит, кишечная непроходимость, «острый живот»);
- инфекционные заболевания (грипп, пневмония, менингит), бронхиальная астма;
- заболевания желудочно-кишечного тракта (пищевая токсикоинфекция, гастроэнтерит, дискинезия желчевыводящих путей, кишечная инфекция);
- заболевания почек (пиелонефрит);
- заболевания нервной системы (вегетососудистая дистония, опухоль головного мозга, переутомление).

При постепенном и медленном развитии заболевания у ребенка дифференциальный диагноз проводится с сахарным диабетом 2 типа MODY.Абсолютное преобладание в детском возрасте СД типа 1, его острое начало, яркие клинические проявления не оставляют в большинстве случаев места для сомнения в правильности установления типа диабета. Стертые, нетипичные по течению формы заболевания, ранняя, на начальных этапах нарушения углеводного обмена, диагностика СД типа 1 требует для проведения дифференциального диагноза комплексного подхода с привлечением генеалогического анализа и дополнительных методов исследования. Только комплексный подход с глубоким пониманием процессов, лежащих в основе каждой формы диабета, позволит правильно проводить дифференциальный диагноз в нетипичных случаях течения СД в детском возрасте

Лабораторные и инструментальные исследования.

1. Общий анализ крови
2. Общий анализ мочи
3. Глюкоза крови
4. Глюкоза мочи
5. Гликемический профиль
6. Глюкозурический профиль
7. Ацетон мочи
8. Холестерин крови, фракции липидов
9. Протромбиновый индекс, коагулограмма
10. Мочевина крови
11. Креатинин в крови и моче, клубочковая фильтрация
12. Гликозилированный гемоглобин (HbA1c)
13. Микроальбуминурия
14. ИРИ, С-пептид
15. Антитела к инсулину
16. Антитела к бета-клеткам поджелудочной железы
17. Электролиты
18. ЭКГ
19. Консультация специалистов:

- Педиатр-эндокринолог,
- Психоневролог,
- Окулист,
- Подиатрист,
- Невропатолог.

Лабораторная диагностика

Цель лабораторной диагностики – выявление или подтверждение дисфункции бета-клеток поджелудочной железы. Диагноз сахарного диабета у большинства детей устанавливается на основании классических симптомов заболевания и подтверждается наличием гипергликемии, глюкозурии, у некоторых – кетоза или кетоацидоза.

Гипергликемия – главный признак сахарного диабета.

В норме содержание глюкозы в капиллярной крови натощак составляет 3.3–5.5 ммоль/л. Имеются небольшие различия в уровне гликемии натощак в зависимости от возраста детей. У новорожденных он колеблется от 1.6 до 4.0 ммоль/л, у доношенных грудных детей 2.78–4.4 ммоль/л, у детей раннего возраста от 3.3 до 5.0 ммоль/л, у школьников от 3.3 до 5.5 ммоль/л. Критерии диагностики сахарного диабета представлены в ISPADConsensusGuidelines, 2006–2007. При наличии клинических симптомов заболевания и уровне глюкозы натощак 6.1 ммоль/л или выборочно – 11.1 ммоль/л в цельной капиллярной крови диагноз сахарного диабета не вызывает сомнений и обычно дополнительных обследований не требуется.Если уровень гликемии натощак менее 6.1 ммоль/л, необходимо провести стандартный оральный глюкозотолерантный тест. Нагрузка глюкозой составляет 1.75г/кг массы тела ребенка, но не более 75г. Тест проводится утром натощак. Как минимум в течение трех дней ребенок должен получать питание без каких-либо ограничений, а период ночного голодания перед проведением теста должен составлять 10–16 часов. Оценивается уровень глюкозы натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой. Нормальная толерантность к глюкозе характеризуется уровнем глюкозы после нагрузки менее 7.8 ммоль/л. Гликемия, равная или превышающая 7.8 ммоль/л, но не превышающая 11.1 ммоль/л, свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе. Если гликемия превышает 11.1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки, можно предварительно поставить диагноз сахарного диабета. Однако диагноз должен быть подтвержден повторным выявлением гипергликемии в другие дни. Внутривенный глюкозотолерантный тест для диагностики манифестного сахарного диабета не используется.

Глюкозурия. Важное значение для диагностикисахарного диабета имеет определение глюкозы в моче. В норме у здорового человека глюкоза в моче отсутствует. Глюкозурия появляется, если уровень глюкозы в крови превышает 8.88 ммоль/л. Выявление глюкозурии у ребенка, иногда случайное, всегда должно ориентировать врача на возможность сахарного диабета. Однако следует заметить, что аглюкозурия еще не всегда означает отсутствие сахарного диабета, а положительная реакция – его наличие. Кратковременная глюкозурия может быть у детей при стрессовых ситуациях, при одномоментном употреблении большого количества сахара, меда или продуктов из сахара. Дети с алиментарной глюкозурией требуют дополнительного обследования с определением толерантности к глюкозе и дальнейшего динамического наблюдения. Наличие глюкозурии при нормальном уровне глюкозы в крови возможно при наследственном заболевании – почечном диабете. Причиной почечной глюкозурии является недостаточная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах. Положительная качественная реакция на сахар в моче отмечается при наличии в моче не только глюкозы, но и других сахаров (фруктозы, галактозы, лактозы, левулезы). В этих случаях необходимо исключить врожденную непереносимость фруктозы, врожденную галактоземию. Лактоза может определяться в моче у новорожденных, левулеза – при употреблении больших количеств меда.

Таким образом, диагностика сахарного диабета при обнаружении глюкозурии может считаться достоверной только после выявления гипергликемии.

Кетонурия или ацетонурия. Наличие кетоновых тел (производных метаболизма жира) в моче свидетельствует о тяжелой декомпенсации сахарного диабета, связанной с недостатком инсулина. Однако кетонурия у детей может отмечаться и при инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой, при голодании, особенно у детей раннего возраста, из-за несовершенства ферментных систем у детей первых лет жизни (ацетонемические состояния раннего возраста).

Гликированный гемоглобин является одним из современных методов диагностики нарушения углеводного обмена. Определение его также используется для оценки степени компенсации углеводного обмена у больных СД, получающих лечение.

Уровень гликированного гемоглобина зависит от уровня глюкозы в крови и является интегральным показателем состояния углеводного обмена в течение последних трех месяцев, учитывая что «жизнь» эритроцита составляет 120 дней. Уровень минорной фракции гликированного гемоглобина HbA1c составляет 4–6% общего гемоглобина в крови у здоровых лиц. Высокий уровень гликемии при сахарном диабете способствует повышению процессов неферментативного гликозилирования белков гемоглобина, поэтому у больных сахарным диабетом его уровень в 2–3 раза превышает норму. Для диагностики сахарного диабета у детей этот показатель имеет важное значение. Уровень фруктозамина отражает состояние углеводного обмена за предыдущие 1–3 недели, благодаря более короткому чем у гемоглобина периоду полужизни. В практической работе этот показатель используется реже.

Аутоантитела к антигенам β-клеток (ICA, GADA, IAA) являются иммунологическими маркерами идущего в поджелудочной железе процесса инсулита. Определение их используется для ранней доклинической диагностики сахарного диабета 1 типа в группах высокого генетического риска либо для проведения дифференциального диагноза между 1 и 2 типом СД. При наличии у ребенка классических симптомов сахарного диабета нет необходимости определять аутоантитела к антигенам бета-клеток.

Определение уровня С-пептида в сыворотке крови радиоиммунными наборами дает возможность оценить функциональное состояние бета-клеток у лиц с высоким риском развития СД, кроме того, помогает в дифференциальной диагностике сахарного диабета 1 и 2 типов. Базальный уровень С-пептида у здоровых составляет 0,28–1,32 пг/мл. При сахарном диабете 1 типа его уровень снижен или не определяется. После стимуляции глюкозой, глюкагоном или сустакалом (питательная смесь с высоким содержанием кукурузного крахмала и сахарозы) уровень С-пептида у больных с сахарным диабетом 1 типа не повышается, а при 2 типе – значительно возрастает. При наличии классических симптомов сахарного диабета 1 типа в дебюте заболевания у детей определение уровня С-пептида в крови не имеет практической значимости.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА

Инсулинотерапия

Диетотерапия

Физические нагрузки

Краткие рекомендации по диетотерапии.

Из повседневного рациона исключаются продукты, содержащие легкоусваиваемые углеводы (сахар, мед, сладкие кондитерские изделия, варенье, сладкие напитки). Суточная калорийность должна покрываться за счет:

углеводов на 55–60%

белков на 15–20%

жиров на 20–25%

Ограничение насыщенных жирных кислот – до 10%, замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1)

У детей дошкольного возраста употребление насыщенных жиров не должно ограничиваться;

Необходимо документировать следующие продукты (считать хлебные единицы (ХЕ)): зерновые, жидкие молочные продукты, некоторые сорта овощей (картофель, кукуруза), фрукты.

Таблица 11.9.1

Суточное количество ХЕ зависит от возраста и пола ребенка

Возраст, лет	Кол-во ХЕ
1–3	10–11ХЕ
4–6	12–13ХЕ
7–10	15–16ХЕ
11–14	18–20ХЕ (мальчики)
11–14	16–17ХЕ (девочки)
15–18	19–21ХЕ (мальчики)
15–18	18–20 ХЕ (девочки)

Таблица 11.9.2

Ориентировочная суточная потребность в ХЕ в зависимости от возраста и режима питания

Возраст	1–3	4–6	7–10	11–14 м	11–14 д	15–18 д	15–18 м
Завтрак	2	3	4	5	5	5	5
2-ой завтрак	1.5	2	2	2	2	2	2
Обед	2	3	4	5	5	5	4
Полдник	1	1	2	2	2	2	2
Ужин	1.5	2	2	2	2	2	2
2-ой ужин	1.5	2	2	2	2	2	2

Краткие рекомендации по режиму физических нагрузок.

Режим физических нагрузок должен быть сугубо индивидуальным, ибо:
– физические упражнения повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень гликемии, что может приводить к развитию гипогликемий;
– риск гипогликемий повышается во время физической нагрузки и в течение 12–40ч после тяжелой длительной нагрузки.
При легких и умеренных физических нагрузках продолжительностью не более 1ч требуется дополнительный прием углеводов до и после занятий спортом (15г легкоусваиваемых углеводов на каждые 40 мин занятий спортом).
При умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1ч и интенсивном спорте необходимо снижение на 20–50% дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6–12ч после физической нагрузки.
Уровень глюкозы в крови нужно измерять до, во время и после физической нагрузки.
При гликемии выше 13–15ммоль/л физические нагрузки не рекомендуются.

Инсулинотерапия СД 1 типа

Для пациентов с СД 1 типа не существует альтернативы инсулинотерапии. Длительная декомпенсация СД и лечение неадекватно низкими дозами инсулина приводит к отставанию в росте, замедленному наступлению пубертата, микрососудистым осложнениям и повышенной смертности.

Показатели гликемического контроля в плазме у детей и подростков с СД 1 типа (ISPADClinicalPracticeConsensusGuidelines2014)

Уровень Контроля	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный	Высокий риск (требуется вмешательство)

Клиническая оценка

Повышенный уровень гликемии	Не бывает	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия, энурез, плохаяприбавка веса, низкая посещаемость школы	Нечеткое зрение, болезненные судороги, отставание в росте, поздний пубертат, инфекции кожи, гениталий. Признаки сосудистых осложнений
Низкий уровень гликемии	Не бывает	Несколько легких гипогли-кемий, тяжелых нет	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания, возможны судороги)	

Биохимическая оценка

	Идеальный (недиабетический)	Оптимальный	Субоптимальный	Высокий риск (требуется вмешательство)
Гликемия натощак, ммоль/л	3, 5–5, 0	4, 5–7, 5	7, 5- 8, 0	>8, 0
Гликемия через 2 часа после еды, ммоль/л	6, 5	4, 5–9, 0	9, 0–12,5	>12,5
HbA1c, %	<6, 05	<7, 5	7, 5–9, 0	>9, 0

Целевые значения артериального давления

При отсутствии протеинурии	<135/85 мм.рт.ст.
При протеинурии >1г/сут и при хронической почечной недостаточности	<125/75 мм.рт.ст. (если это достижимо)

Типы и концентрации инсулинов

Наиболее широко используемые в настоящее время инсулины – это человеческие генно-инженерные рекомбинантные инсулины. Эти инсулины обладают самой низкой иммуногенностью и поэтому должны быть рекомендованы для педиатрической практики. Инсулины свиные имеют более низкое качество по сравнению с человеческими. С 2000 года существующими рекомендациями ВОЗ и МФД (Международной Федерации Диабета) была принята всемирная унификация по количеству единиц в формах выпусках инсулина – флаконы и пенфилы только с концентрацией 100 единиц в 1мл. Поэтому инсулины, используемые в Узбекистане в настоящее время, имеют концентрацию 100 Ед/мл, из них наиболее распространенные представлены ниже в таблице 3.

Инсулины различаются по продолжительности действия: короткого, средней продолжительности и длительного действия.

Инсулин короткого действия – это прозрачная и бесцветная жидкость. Этот инсулин используется в целях повседневной заместительной терапии при сахарном диабете либо в комбинации с инсулином средней продолжительности действия в режиме двух-трех инъекций в день, либо перед каждым приемом пищи в режиме многократных инъекций. Инсулин короткого действия является единственным инсулином, который может быть использован для внутривенного введения при лечении неотложных состояний при диабете. Начало действия 30–45 мин., пик действия 1–4 часа, продолжительность действия 5–8 часов.

Инсулин средней продолжительности действия существует в виде в виде мутной суспензии. Для обеспечения однородной концентрации суспензия должна быть тщательно перемешана перед инъекцией, как описано в инструкции по применению. Этот инсулин используется для поддержания нормального уровня сахара в крови в промежутках между приемами пищи и ночью, обычно используется в режиме двух инъекций: утром и вечером. При необходимости возможно назначение дополнительной (третьей) инъекции инсулина средней продолжительности действия. Начало действия от 1 часа до 2,5 часов (в зависимости от вида инсулина), пик действия от 3 до 12 часов, продолжительность действия от 12 до 24 часов.

Существуют готовые смеси инсулинов короткого и средней продолжительности действия в различных соотношениях. Но у детей и подростков, в связи с меняющейся потребностью в соотношениях двух типов инсулинов использование готовых смесей сопровождается худшей компенсацией диабета. Поэтому Международное общество по диабету у детей и подростков (ISPAD) **не рекомендует** использование готовых смесей у детей и подростков.

Таблица 11.9.3

Наиболее распространенные человеческие инсулины и аналоги инсулина человека, используемые в Узбекистане

Концентрации	Инсулины	Происхождение	Фирма-производитель
U–100 Инсулины ультра-короткого действия	Хумалог (Лизпро), НовоРапид (Аспарт)	Аналоги инсулина человека	Eli Lilly Novo Nordisk
U–100 Инсулины короткого действия	Хумулин Р Актрапид НМ Инсуман Рапид	Человеческий Человеческий Человеческий	Eli Lilly Novo Nordisk Sanofi
U–100 Инсулины средней продолжительности	Хумулин Н Протофан НМ Инсултард НМ Инсуман Базаль	Человеческий Человеческий Человеческий Человеческий	Eli Lilly Novo Nordisk Novo Nordisk Sanofi
U–100 Инсулин длительного действия	Лантус (Гларгин) Левемир (Детемир)	Аналог инсулина человека	Sanofi Novo-Nordisk

Инсулины ультракороткого действия были разработаны в последнее время: в 1994–1995 г. быстродействующий аналог инсулина человека **Хумалог (Лизпро)** (производитель компания «Элай Лилли») и в 1997г.аналог инсулина человека **НовоРапид (Аспарт)** (производитель компания «Ново Нордиск»).

В больших концентрациях человеческий растворимый инсулин короткого действия имеет тенденцию к агрегации в димеры и гексамеры, уменьшая тем самым скорость всасывания и биодоступность инсулина. В обсуждаемых аналогах инсулина аминокислотная последовательность человеческого инсулина была слегка изменена. Например, инсулин Аспарт (НовоРапид) является аналогом человеческого инсулина, в котором была изменена последовательность аминокислот в В-цепи, а именно аминокислота пролин в 28-й позиции была заменена на аминокислоту аспарагин.

Инсулин Лизпро (Хумалог) производится путем реверсии (замены друг другом) аминокислот пролина и лизина в позициях 28 и 29 В-цепи в молекуле человеческого инсулина, посредством чего уменьшается тенденция молекул к самоассоциации. Такая замена способствует диссоциации гексамерных инсулиновых комплексов, что, в свою очередь, ускоряет абсорбцию инсулина. Это приводит к более физиологичному профилю инсулина после подкожной инъекции по сравнению с простым человеческим инсулином. Например, у Лизпро (Хумалога) начало действия через 0–15 мин с пиком концентрации инсулина через 30–60 мин и продолжительностью действия около 3–4 часов. В результате этого достигается лучший контроль постпрандиальной гликемии, причем аналог инсулина человека можно вводить ближе к приему пищи (в пределах 15 минут) в отличие от человеческого инсулина короткого действия, который необходимо вводить за 30–45 мин до еды. Более того, фармакокинетический профиль этого инсулинового аналога наиболее близко имитирует физиологическую реакцию инсулина у здоровых людей. В последнее время Хумалог разрешен и для внутривенного введения.

У больных СД 1 типа Хумалог значительно лучше снижает 1- и 2-часовой уровень постпрандиальной глюкозы крови по сравнению с человеческим инсулином

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

короткого действия Регуляр. У компенсированных больных с СД 1 типа при применении Хумалога риск гипогликемии значительно ниже, чем при использовании инсулина Регуляр.

Ускоренное всасывание и быстрое достижение максимального пика действия позволяет применять Хумалог непосредственно перед едой или после приема пищи, а уменьшение максимальной продолжительности действия этого инсулина снижает потребность в промежуточных приемах пищи (перекусах), что создает больше удобств для больного и повышает удовлетворение этим видом инсулинотерапии у пациентов.

Быстрое начало и короткое действие является основным преимуществом использования Хумалога и НовоРапида у детей и подростков. Инсулиновые аналоги также могут быть использованы для предотвращения развития кетоацидоза во время заболеваний, сопровождающихся повышением температуры.

У очень маленьких детей, которые отказываются принимать пищу в запланированное время, Хумалог может быть введен непосредственно перед (или после) приемом пищи с соответственной корректировкой дозы. Более того, Хумалог может быть полезен как вспомогательное средство для предупреждения поздних гипогликемий при интенсивных физических нагрузках у подростков и молодых людей.

Таким образом, дети и подростки с СД 1 типа могут предпочесть аналог инсулина человека растворимому человеческому инсулину, так как с этим препаратом возможно создать наиболее удобный, гибкий и индивидуальный режим инсулинотерапии с достижением большей свободы образа и качества жизни.

Беспиковый аналог инсулина человека длительного действия (24 часа) появился с 2000 года. Это **Лантус (Гларгин)** (производитель компания «Авентис»). На сегодняшний день Лантус – единственный беспиковый генно-инженерный аналог инсулина человека, обеспечивающий контроль гликемии в течение 24 часов. Лантус отличается от эндогенного инсулина наличием двух дополнительных остатков аргинина в положении В31 и В32 и заменой аспарагина на глицин в положении А21, что обусловливает стабилизацию гексамера и смещает изоэлектрическую точку в нейтральную зону (рН6, 7). В результате этого при подкожном введении прозрачного кислого (рН 4, 0) раствора и смещении рН в нейтральную сторону наблюдаются кристаллизация препарата, задержка абсорбции и, следовательно, пролонгация действия. Кроме того, эти явления также объясняются способностью гексамера связываться с остатком фенола, который снижает тенденцию к диссоциации. После инъекции Лантуса эффект начинается через 1–2 часа. Всасывается равномерно и создается плато эффекта на протяжении 24–29 часов. Оно сравнимо с той базальной секрецией инсулина у здорового человека, когда в организме постоянно секретируется 1–2 ЕД инсулина в час.

Отсутствием традиционного пика действия Лантус отличается от инсулинов средней продолжительности действия, при введении которых имеется пик, что нежелательно, ибо он не совпадает со временем приема пищи, а если и совпадает, то часто неадекватен для снижения гликемии этого периода. Однократное введение Лантуса обеспечивает 24-часовой беспиковый базальный гликемический контроль, и на его фоне вводятся инсулины короткого или ультракороткого действия.

Отсутствие у Лантуса пика повышенного действия дает еще такое важное преимущество, что на фоне его применения возможность развития гипогликемии существенно меньше или полностью отсутствует.

Правила хранения инсулина

Инсулин стабилен при комнатной температуре 4 недели, если температура не достигает экстремальных значений (ниже 0 или выше 25 градусов). Неиспользованные флаконы инсулина, картриджи и заполненные для инъекций шприцы должны храниться в холодильнике при температуре от +2 до + 8С° Нельзя подвергать инсулин воздействию прямых солнечных лучей или замораживанию.

Устройства для введения инсулина

С 1980-х годов стали доступны новые устройства для инъекций инсулина, такие как шприц-ручки. Эти средства обеспечивают большую точность дозировки и упрощают саму процедуру инъекции. Шприц-ручки выпускаются для инсулинов короткого действия, сред-ней продолжительности действия и готовых инсулиновых смесей с объемом картриджей 3 мл. Современные шприц-ручки гарантируют точность дозы и безопасность проведения инъекции, являются удобными в применении, позволяют больному быстро сделать инъекцию в любых условиях и одновременно являются надежным футляром для хранения инсулинового картриджа. Шаг дозы на 0,5-1-2 Ед повышает точность дозирования инсулина, шаг шприц-ручки сопровождается щелчком, что облегчает их применение для больных со сниженным зрением. С вышеперечисленными устройствами используются одноразовые иглы длиной 8 и 12 мм.

Таблица 11.9.4

Препараты инсулинов, рекомендуемые к применению у детей и подростков, больных сахарным диабетом 1 типа (По материалам ISPAD, 2014).

Препараты	Способ введения	Начало действия	Пик действия (часы)	Продолжительность действия (часы)
Инсулин ультракороткого действия				
Хумалог	подкожно	0 – 15 мин	1	3, 5 – 4
НовоРапид	подкожно	10 – 20 мин	1–3	3 – 5
Инсулин короткого действия				
Актрапид НМ Хумулин Р Инсуман Рапид	подкожно внутривенно	30 – 45 мин 15 мин	1–4 0,5	5 – 8 1
Инсулин средней продолжительности действия				
Монотард НМ	подкожно	2,5 часа	7–9	18–20
Протофан НМ		1,5 часа	4–6	12–14
Хумулин НПХ		1 час	4–8	18–20
Инсуман Базаль		1 час	3–4	18–20
Инсултард		1,5 часа	4–12	12–24
Инсулин длительного действия				
Ультратард	подкожно	4 часа	10–16	28
Беспиковый: Лантус Левемир	подкожно	1 час	-	24–29 20–24

В России и Узбекистане для инъекций инсулина 100 Ед в 1 мл в основном используются одноразовые инсулиновые шприцы с величиной 100 Ед инсулина (1,0 мл). Во избежание распространенных ошибок в перерасчетах при использовании 100 Ед инсулина в шприце с 40 Ед в 1 мл, что неминуемо приводит к гипогликемиям и, наоборот, при использовании 40 Ед инсулина в шприце с 100 Ед в 1 мл к кетоацидотическим состояниям, **необходимо инъекции инсулина с концентрацией 100 Ед делать шприцами только с величиной в 100 Ед.** Использованные иглы и шприцы должны выбрасываться в специальные контейнеры.

Устройства для введения инсулина

Шприцы	По 100 ЕД.
Шприц-ручки	ХумаПен Эрго НовоПен 3 Деми НовоПен 3 ПенМэйт ОптиПен Про 1 ОптиПен Про 2
Инсулиновые насосы (Insulin Pump)	DANA Diabecare II Disetronic H-Tron V100 MiniMed 506

ХумаПен Эрго –шприц-ручка, разработанная для применения Хумалога и Хумулина в картриджах 3 мл(компания «Элай Лилли»).

ХумаПен Эрго представлен в двух цветовых вариантах для больных, использующих одновременно два вида инсулина

НовоПен 3 Деми – специально для тех детей, кто нуждается в малых дозах инсулина и тонкой их корректировке.Шприц-ручка с минимально вводимой дозой инсулина в 1 Ед и шагом набора дозы 0,5 Ед. Применяется только с инсулином в картриджах Пенфил 3 мл.

НовоПен 3 ПенМэйт – специально для тех, кто боится уколов даже самыми тонкими иглами. НовоПен 3 ПенМэйт помогает пациенту преодолеть страх перед иглами и инъекциями. Ежедневное многократное введение инсулина становится психологически менее обременительным. Игла, которая спрятана в корпусе устройства, автоматически вводится в подкожно-жировую клетчатку после нажатия на желтую кнопку. Введение иглы происходит мгновенно и незаметно для пациента.

Эти шприц-ручки подходят только для инсулинов производства компании «Ново Нордиск».

Инсулиновые помпы (InsulinPump)представляют собой системы, основанные на принципе открытой петли, которая представляет собой портативный насос для инфузии инсулина короткого действия в подкожную ткань с регулируемой скоростью. Скорость инфузии постоянна в отличие от скорости поступления инсулинов средней продолжительности действия после подкожной инъекции. Благодаря этому, а также увеличению подачи инсулина перед каждым приемом пищи, дозаторы инсулина для непрерывной подкожной инфузии более надежно имитируют его нормальную секрецию, чем обычная инъекционная инсулинотерапия. **Применение Новорапид в инсулиновых насосах для непрерывного подкожного введения обеспечивает более выраженное уменьшение содержания гликированного гемоглобина и повышает стабильность контроля гликемии.**

Все дети и подростки, страдающие сахарным диабетом 1 типа, беременные женщины, страдающие диабетом, больные с ослабленным зрением и ампутацией нижних конечностей вследствие диабета должны быть обеспечены инъекторами инсулина (шприц-ручками)!

Техника инъекций инсулина

Инсулин короткого действия должен вводиться за 30 мин до приема пищи (при необходимости – за 40–60 мин).
Инсулин ультракороткого действия (Хумалог или НовоРапид) вводится за 15 мин перед приемом пищи, при необходимости – непосредственно перед едой, во время или сразу после еды.
Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожную клетчатку живота, инсулина средней продолжительности действия – подкожную клетчатку бедер или ягодиц.
Инъекции инсулина рекомендуется делать глубоко в подкожную клетчатку через широко сжатую кожу под углом 45 или 90 – в том случае, если подкожно-жировой слой толще, чем длина иглы. У худых пациентов в целях предупреждения попадания инсулина в мышцу необходимо использовать иглы длиной 8 мм.
Рекомендуется ежедневная смена мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий. Детям необходимо напоминать, что нельзя делать инъекции в места с инфильтрацией или липогипертрофиями, из которых всасывание инсулина замедляется. Не рекомендуется протирать места инъекций спиртом.

Таблица 11.9.4

Факторы, влияющие на скорость всасывания инсулина при подкожном введении

Место инъекции	Живот	Отсюда инсулин короткого действия всасывается наиболее быстро – действие начинается примерно через 15–30 мин. Максимальный эффект развивается через 45–60 мин.
	Бедро	Всасывание происходит наиболее медленно. Эффект развивается примерно через 60–90 мин. По сравнению с инъекцией в живот, из-под кожи бедра всасывается только 75% введенного инсулина.
	Плечо	Показатели скорости и объема резорбции занимают промежуточное положение.
Внешняя температура	Горячая ванна, открытое солнце	В основном влияние оказывает разогревание места инъекции. Скорость всасывания при этом может удваиваться.
	Охлаждение	Всасывание значительно замедляется. Уровень инсулинемии может достигать только 50% от ожидаемого.
Массаж места инъекции		Скорость всасывания увеличивается на 30%.
Состояние периферического кровообращения	Централизация (шок, кома)	При подкожном введении всасывание может вообще отсутствовать.
	Физическая нагрузка	Всасывание ускоряется, при этом нет никакой зависимости от места инъекции и особенностей физической нагрузки (на руки или ноги).

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Внутримышечное введение инсулина	Скорость резорбции и плазменный уровень инсулина удваиваются. Этот феномен может использоваться в определенных клинических ситуациях.
Доза инсулина	С увеличением подкожно вводимой дозы прямо пропорционально ей, за счет создания депо, увеличивается время действия инсулина. При введении 6 Ед ИКД больному весом 60 кг гипогликемическое действие будет продолжаться 4 часа, при введении ему же 12 Ед ИКД – 8 часов.

ПОТРЕБНОСТЬ В ИНСУЛИНЕ

Доза инсулина подбирается индивидуально. Суточная потребность в инсулине изменяется в зависимости от продолжительности заболевания и стадии полового развития.

Таблица 11.9.5

Суточная потребность в инсулине(Ед/кг/ идеальной массы тела)

	Дебют диабета	Медовый месяц	Длительный диабет	Декомпенсация, ке-тоацидоз	Пре-пубертат	Пубертат
Суточная потребность в инсулине	0,5–0,6	<0,5	0,7–0,8	1,0–1,5	0,7–1,0	1,0–2, 0

После пубертатного скачка в росте потребность в инсулине обычно снижается и соответствует потребности в период препубертата.

Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток.

Режимы инсулинотерапии

Режим инсулинотерапии должен подбираться индивидуально. Целью инсулинотерапии является поддержание хорошей компенсации сахарного диабета типа 1. Инсулинотерапия должна проводиться в наиболее простом режиме, позволяющем поддерживать хорошую компенсацию сахарного диабета 1 типа, подтвержденную с помощью гликированного гемоглобина или гликемией в течение суток.

Таблица 11.9.6

Рекомендуемые режимы интенсифицированной инсулинотерапии

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
КИ(А)+ПИ	**КИ (А)**	**КИ(А)**	**ПИ**
КИ(А)	КИ (А)	КИ(А)	ПИ
КИ(А)+ПИ	КИ (А)	КИ(А)+ПИ	–
КИ(А)+ПИ	КИ (А)+ПИ	КИ(А)	ПИ
КИ(А)+ Л	**КИ (А)**	**КИ(А)**	
КИ(А)	**КИ(А)**	**КИ(А)**	**Л**

Примечание. КИ- инсулин короткого действия; ПИ- инсулин средней продолжительности действия; А – аналоги инсулина ультракороткого действия: **(Хумалог, Ново-Рапид)**, Л – беспиковый инсулин длительного действия **(Лантус).**

Введение инсулина **один раз в день** в виде инсулина средней продолжительности действия или смеси короткого и средней продолжительности действия

утром перед завтраком применяется только в течение периода ремиссии (медовый месяц).

Широко распространено и, к сожалению, ещё популярно в развивающихся странах, использование введения инсулина **два раза в день**, особенно у детей после периода ремиссии и перед пубертатом. Этот режим включает использование готовой смеси короткого и инсулинасредней продолжительности действия перед завтраком и ужином.

Недостатком этого режима является то, что при имеющемся выраженном дефиците эндогенного инсулина снижение постпрандиальной гипергликемии возможно у детей и подростков с СД 1 типа на фоне применения адекватных доз инсулина короткого действия. При использовании комбинированных инсулинов (Актрафан, Микстард 10, 20, 30, Хумулин М3) достичь этого эффекта практически невозможно. У данных препаратов даже с высоким содержанием инсулина короткого действия (Микстард 50) действие через 2 часа после еды выражено слабо, так как растянуто во времени. Это требует введения дополнительной дозы короткодействующего инсулина, и следовательно, смысл введения комбинированных препаратов (снижение числа инъекций) теряется. Кроме того, при этом режиме могут потребоваться перекусы для предотвращения гипогликемии и иногда могут быть необходимы инъекции инсулина короткого действия в течение дня. Другой недостаток этой модели в тенденции к развитию гипогликемии ночью, обычно между 1 и 3 часами ночи, что в последующем ведет к высокой гипергликемии утром.

Как правило, на таком режиме невозможно достигнуть стабильной компенсации углеводного обмена. Комбинированные препараты инсулина у больных детей и подростков с СД 1 типа малоэффективны. Если гликемия часто бывает низкой ночью, но нормальной или высокой утром, необходимо перевести с 2 инъекций на 3 инъекции в день.

Введение инсулина в режиме **трех раз в день** наиболее приемлемо для достижения долговременной компенсации как у детей младшего возраста, так и в препубертате. В этом случае перед завтраком вводится смесь инсулинов короткой и средней продолжительности действия, инсулин короткого действия вводится вечером перед ужином, а средней продолжительности действия должен вводиться перед сном в 22–23 часа. Больному необходимо объяснить, что дополнительный прием пищи перед сном не требуется, если только уровень гликемии не ниже 7 ммоль/л.

В пубертатный период у подростков и молодых людейтечение диабета приобретает лабильность, потребность в инсулине становится высокой и изменчивой и возникает высокий риск появления и прогрессирования как острых, так и поздних сосудистых осложнений. Уровни сахара в крови утром перед подъемом (обычно после 5 утра) имеют тенденцию к повышению. Это явление носит название «феномен утра» или «утренней зари».

У людей, не страдающих диабетом, утром приходят в действие механизмы повышенной ночной секреции гормона роста, повышенной инсулинорезистентности и повышенного продуцирования глюкозы печенью. Особенно сильными эти механизмы бывают в период полового созревания.

У лиц, страдающих диабетом 1 типа, гипергликемия натощак главным образом вызывается снижением базального уровня инсулина, усугубляющим «фено-

мен утра». Результаты исследований не подтверждают гипотезу Сомоджи о том, что повышение уровня сахара в крови утром – это результат действия гормонов контррегуляции.

При этом рекомендуется режим введения инсулина четыре раза в день. Есть несколько вариантов: 1) утром перед завтраком смесь короткого и средней продолжительности действия, перед обедом короткий, перед ужином короткий, в 22–23 часа средней продолжительности действия, 2) перед завтраком, обедом, ужином короткого действия, в 22–23 часа средней продолжительности действия, 3) перед завтраком, обедом смесь короткого с инсулином средней продолжительности действия, перед ужином короткий, в 22–23 часа инсулин средней продолжительности действия. На практике последний вариант применяется редко. После появления новых видов инсулина рекомендуется новая модель инсулинотерапии: 1) перед завтраком Лантус с аналоговым инсулином ультракороткого действия в отдельных шприцах, перед обедом и ужином ультракороткий или 2) ультракороткий перед завтраком, обедом, ужином, а Лантус на ночь в 22–23 часа. По предварительным данным последняя схема наиболее эффективна для достижения стабильной компенсации у детей и подростков с СД 1 типа.

Режим из пяти инъекций в день отличается от предыдущих тем, что утром короткий инсулин и инсулин средней продолжительности действия вводится отдельно в разных шприцах и в разные места, перед обедом и ужином инсулин короткого действия, перед ужином или на ночь в 22–23 часа инсулин средней продолжительности действия.

Режим из 4 и 5 инъекций приносит успех у мотивированных, обученных подростков, позволяя достигнуть хорошей компенсации без риска гипогликемий. Преимуществом данного режима является гибкость стиля жизни. Необходимо измерять гликемию несколько раз в день и регулировать дозу инсулина на основании оценки гликемии. Дозы инсулина короткого действия должны быть подобраны в зависимости от количества ХЕ пищи и от физической нагрузки. Подростки должны иметь хорошие знания о диабете, поддержку семьи, школы, друзей, отсутствие боязни инъекций.

Осложнения инсулинотерапии

1. Гипогликемические состояния.
2. Хроническая передозировка инсулина (Синдром Самоджи).
3. Преднамеренно индуцированные гипогликемии.
4. Липодистрофии.
5. Инсулиновые отеки.
6. Аллергия к препаратам инсулина.

Диетотерапия

Наряду с инсулинотерапией, диетическое питание больных сахарным диабетом является одним из основных методов лечения. Внедрение инсулина в практику лечения сахарного диабета обеспечило возможность употребления больными пищи, близкой к питанию здоровых людей.

Принципы диетотерапии. В клинической практике было доказано, что прием физиологических количеств углеводистой пищи не только не ухудшает течения сахарного диабета, а, напротив, ведет к более стабильному его течению. Основным принципом питания больных сахарным диабетом является прием физиологической сбалансированной диеты с нормальным соотношением белков, жиров и углеводов.

В детской практике от правильного сбалансированного питания зависит интелектуальное, физическое и половое развитие ребенка, правильное развитие и функционирование всех органов и систем. Питание детей с СД по калорийности и соотношению входящих в него ингредиентов не должно отличаться от питания здорового ребенка. Как и у здоровых детей, углеводы должны составлять в питании 50–60%, белки – 15–20%, жиры – 25–30%.

Однако питание ребенка с СД отличается от питания здорового ребенка рядом особенностей:

- в питании ребенка с сахарным диабетом значительно сокращается количество легкоусваиваемых углеводов и ограничивается количество жиров. В последние годы с переходом на инсулин сверхбыстрого действия Хумалог и НовоРапид допускается употребление небольшого количества легкоусваиваемых углеводов, не вызывающего ухудшение показателей углеводного обмена;
- по суточной калорийности и по калоражу в одни и те же приемы пищи питание не должно различаться в разные дни;
- ребенок должен стремиться выдерживать часы приема пищи, хотя внедрение интенсифицированной схемы инсулинотерапии дает возможность несколько смещать это время;
- больной сахарным диабетом должен получать три основных приема пищи и три дополнительных более легких перекуса, по времени совпадающие с максимумом действия короткого инсулина. При переходе ребенка на инсулины ультракороткого действия употребление перекусов не столь обязательно, кроме того, при необходимости количество основных приемов пищи может быть увеличено (например, еще один ужин поздно вечером) с одновременной иньекцией инсулина сверхбыстрого действия;
- ребенок должен уметь подсчитывать количество съеденной пищи по системе хлебных единиц; понимать, что причиной повышения уровня сахара в крови может быть не только несоблюдение диеты в отношении количества хлебных единиц, но и злоупотребление жирной пищей (при поступлении в организм избытка жиров часть их в почках превращается в углеводы), и даже белковой пищей, так как половина белка в организме превращается в углеводы;

любые изменения в калораже питания требуют адекватного изменения дозы инсулина и дополнительного контроля гликемии.

Введение интенсифицированной инсулинотерапии, обучение и внедрение в клиническую практику методов и средств самоконтроля позволили совершенствовать питание больных диабетом, сделать его более гибким и разнообразным.

При питании больных детей с СД должны учитываться следующие принципы:

- поддержание равновесия между сахароповышающим эффектом пищи и сахароснижающим действием инсулина;
- поддержание гликемии близко к физиологическим уровням; предотвращение гипо- и гипергликемий;
- вид, количество и распределение углеводов должно быть выбрано так, чтобы избегать резких колебаний уровня сахара крови; постпрандиальная гипергликемия зависит не только от количества, но и от вида углеводов;

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

- общая калорийность питания должна быть адекватна возрасту ребенка;
- необходимо учитывать индивидуальные, этнические и возрастные особенности ребенка (индивидуальные продукты питания, удовлетворяющие набору калорий);
- по возможности следует адаптировать свое питание к питанию ребенка, а не готовить для него пищу отдельно;
- следует добавлять в пищу больше пищевых волокон и употреблять небольшое количество жира;
- необходимо стремиться к регулярному приему пищи, поскольку при хаотичном приеме пищи сложнее регулировать гликемию;
- пища должна удовлетворять энергетические затраты больного, потребности организма в витаминах, минеральных и биологически активных веществах.

Любое необъяснимое отклонение от нормального уровня роста и массы тела ребенка или подростка требует проверки адекватности не только инсулинотерапии, но и питания.

Система хлебных единиц в питании больных СД была предложена Нордессом для упрощения подсчета калорийности принятой углеводсодержашей пищи. За стандарт (1ХЕ) принято считать 12 г углеводов – кусочек черного хлеба весом 25 г. Использование системы хлебных единиц дает возможность больному визуально (без взвешивания) определять содержание углеводов в пище – с помощью удобных для восприятия объемов (кусок, стакан, ложка и т.п.).

Таблица 11.9.7

Таблица подсчета хлебных единиц (ХЕ)

1ХЕ =10–12 г углеводов

Молоко и жидкие молочные продукты		1ХЕ=
1 стакан	Молоко	200 мл
1 стакан	Кефир	200 мл
1стакан	Сливки	200 мл

Хлеб и хлебобулочные изделия		1ХЕ=
1 кусок	Белый хлеб	20 г
1 кусок	Ржаной хлеб	25 г
5 шт.	Крекеры	15 г
15 шт.	Соленые палочки	15 г
2 шт.	Сухари	15 г
1 стол. Ложка	Панировочные сухари	15 г

Макаронные изделия		1ХЕ=
1–2 ст. ложки (в завис-ти от вида изделия)	Вермишель, лапша, рожки, макароны	15 г

Крупы, мука		1ХЕ=
1 стол. ложка	Гречневая	15г
½ початка	Кукуруза	100г
2 стол. ложки	Кукурузные хлопья	15г
1 стол. ложки	Манная	15г
1 стол. ложка	Мука (любая)	15г
1 стол. ложка	Овсяная	15г
1 стол. ложка	Овсяные хлопья	15г
1 стол. ложка	Перловая	15г
1стол. ложка	Пшено	15г
1 стол. ложка	Рис	15г

Картофель		1ХЕ=
1 шт. величиной с куриное яйцо	Вареный картофель	65 г
2 стол. ложки	Картофельное пюре	75 г
2 стол. ложки	Жареный картофель	35 г
2 стол. ложки	Сухой картофель	25 г

Фрукты и ягоды (с косточками и кожурой)		1ХЕ=
2–3 шт.	Абрикосы	110 г
1 шт. крупная	Айва	140 г
1 кусок (поперечный срез)	Ананас	140 г
1 кусок	Арбуз	270 г
1 шт. средний	Апельсин	150 г
½ шт.средний	Банан	70 г
7стол. ложек	Брусника	140 г
12 шт.	Виноград	70 г
15 шт.	Вишня	90 г
1 шт. большой	Гранат	170 г
½ шт.крупный	Грейпфрут	170 г
1 шт. средняя	Груша	90 г
1 кусок	Дыня	100 г
8 стол. ложек	Ежевика	140 г
1 шт.	Инжир	80 г
1шт. крупная	Киви	110 г
10 шт. средние	Клубника	160 г
6 стол. ложек	Крыжовник	120 г
8 стол. ложек	Малина	150 г
1 шт. небольшое	Манго	110 г
2–3 шт. средние	Мандарины	150 г
1 шт. крупный	Персик	120 г
4 шт. средние	Сливы	90 г
7 стол. ложек	Смородина	140 г
1 шт. средняя	Хурма	70 г
7 стол. ложек	Черника, черная смородина	140 г
1 шт. среднее	Яблоко	90 г

(6–8 стол. ложек ягод, таких как малина, смородина и др., в среднем соответствует 1 стакану этих ягод. Около 100 мл сока без добавления сахара – 100% натуральный сок – содержит примерно 10 г углеводов)

Другие продукты		1ХЕ=
1шт. средняя	Котлета	70 мг
1 стакан	Квас	250 мл
1 стакан	Пиво	250 мл
1 шт.	Мороженое	65 г
1 стол. ложка	Сахарный песок	10 г
2,5 куска	Сахар кусковой	10 г

Примечание: имеются в виду не сваренные макаронные изделия, для вареного продукта 1ХЕ соответствует 2–4 стол. ложкам (50г), в зависимости от вида продукта; имеется в виду сырая крупа: для вареной 1ХЕ соответствует 2 стол. ложкам.

Для усвоения 1ХЕ (12 г глюкозы) требуется 1–2 ед. инсулина (в зависимости от индивидуальной чувствительности).

Физические нагрузки

Физические упражнения являются важной составляющей в терапии больных сахарным диабетом, поскольку они являются одним из факторов, регулирующих углеводный обмен. Наиболее важны физические нагрузки в детском возрасте. Эффект от физических упражнений при СД:

улучшение физического развития, увеличение мышечной массы, совершенствование координации и пластики движения;

общеоздравливающее влияние, тренировка сердечно-сосудистой системы, снижение частоты простудных заболеваний;

социальная адаптация, развитие самостоятельности, собранности, умения постоять за себя;

улучшение настроения, качества жизни, уменьшение эмоционального напряжения, депресии.

Однако при СД необходимо учитывать ряд особенностей, связанных с экзогенным введением инсулина.

1. У больных с компенсированным или субкомпенсированным углеводным обменом физическая нагрузка повышает утилизацию глюкозы тканями. Поэтому физические упражнения могут стать причиной тяжелых гипогликемий во время и непосредственно после физической нагрузки, а также отсроченных гипогликемий спустя 12 часов и более в связи с повышением чувствительности к инсулину, энергозатрат и восполнения мышцами и печенью запасов гликогена за счет глюкозы крови.

2. При декомпенсированном сахарном диабете (гликемия выше 16 ммоль/л) физические нагрузки не только не вызывают снижения уровня гликемии, но и могут приводить к увеличению гипергликемий. При этом дефицит инсулина вызывает усиление продукции глюкозы печенью, процессов липолиза и кетогенеза.

Это диктует необходимость соблюдения ряда требований при занятиях физическими упражнениями у больных СД.

1. Не начинать спортивных занятий при декомпенсации СД, не пытаться с помощью физических упражнений нормализовать высокий сахар крови.

2. При компенсированном и субкомпенсированном углеводном обмене необходим дополнительный прием углеводов. Количество углеводов и частота их приема (до, во время и после нагрузки) в зависимости от уровня гликемии и длительности и интенсивности физических нагрузок.

3. При интенсивных физических нагрузках нередко требуется снижать дозу инсулина, действующего в период нагрузки, а также в ближайшие 12 часов после нагрузки. Особенно это важно для инсулина, действующего в ночные часы, для профилактики тяжелых ночных гипогликемий.

Профилактика

В настоящее время с развитием и совершенствованием молекулярно-генетических исследований появилась возможность достаточно надежно оценивать риск развития СД 1типа не только в семьях больных, но и в общей популяции.

Первичную профилактику СД 1типа проводят в общей популяции и в семьях больных. **Первичная профилактика** СД 1типа включает в себя все диагностические и лечебные мероприятия, проводимые до клинического проявления болезни.

Цели первичной профилактики:

Предупредить развитие аутоиммунной реакции против бета-клеток у лиц с высоким генетическим риском диабета 1 типа.

Замедлить или блокировать уже начавшуюся в организме аутоиммунную реакцию и тем самым как можно дольше задержать манифестацию заболевания и развитие специфических осложнений.

Основные этапы первичной профилактики.

1.Выявление лиц с генетически повышенным риском развития СД 1 типа с помощью определения молекулярно-генетических маркеров заболевания.

2. Выявление лиц в доклинической стадии заболевания с помощью исследования иммунологических маркеров процесса разрушения бета-клеток и гормональных маркеров дисфункции бета-клеток.

Вторичная профилактика направлена на сохранение функции оставшихся бета-клеток у больных с клинической манифестацией диабета и предупреждение поздних его осложнений.

11.10. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Сахарный диабет 2 типа – хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции ß-клеток, а также липидного обмена.

Краткая история. Впервые сахарный диабет 2 типа у детей был описан лишь в некоторых малочисленных народностях и при редких врожденных MODY синдромах. По данным педиатрического центра Цинциннати, из всех случаев впервые выявленного диабета с 1982–1992 г.г. только 8% пациентов имели СД 2 типа, а к 1994 г уже этот показатель вырос в 2 раза. В настоящее время в промышленно развитых странах заболеваемость детей сахарным диабетом 2 типа значительно увеличилась: в США она составляет 8–45% всех случаев развития сахарного диабета у детей и подростков и продолжает расти. Наиболее часто заболевают подростки 12–14 лет, преимущественно девочки.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Эпидемиология. Распространенность лишнего веса среди детей белой расы нелатиноамериканского происхождения в возрасте 2–5 лет составляет 8, 6%, среди чернокожих американцев нелатиноамериканского происхождения 8, 8% и среди американцев мексиканского происхождения 13.1%. В возрастной группе 12–19 лет среди чернокожих американцев нелатиноамериканского и мексиканского происхождения выявлено значительно большее число подростков, имеющих избыточный вес – 23. 6%. Повышение распространенности лишнего веса идёт параллельно возрастанию случаев развития сахарного диабета 2 типа. Случаи сахарного диабета 2 типа среди детей в некоторых клиниках США достигли 50% значения. Итак, в США заболеваемость сахарным диабетом 2 типа составило от 8 до75/100000 и зависела от географического местонахождения. В Японии заболеваемость сахарным диабетом 2 типа детей и подростков составила в 1979–1994 гг–7. 5 на 100000 детей: а в 2000г и 2004 г этот показатель снизился до 3, 7/100000 вследствие падения распространенности ожирения за счет принятых мер (соблюдение диеты и увеличение физической нагрузки). Распространенность диабета 2 типа на о. Тайвань составила 9. 0 и 15. 3 на 100000 мальчиков и девочек соответственно, в Европе от 0,35–1,25 на 100000 детского населения.

Этиология. Наиболее важной причиной развития СД 2 типа в детском и подростковом возрасте является генетическая предрасположенность. По современным представлениям, вклад каждого из генов в предрасположенность СД типа 2 относительно невелик. В последние три года в генетике СД типа 2 был совершен настоящий прорыв, основанный на успешном использовании микрочипов американской компании Affimetrix, содержащих высокоплотные панели полиморфных мононуклеотидных замен, или SNPs-singlenucleotidegenepolymorphisms, равномерно покрывающих весь геном человека. Разработка и внедрение в научную практику подобных диагностических платформ позволило проводить сканирование целого генома человека и выявлять наличие генетических маркеров предрасположенности к любому многофакторному заболеванию с привлечением многочисленных выборок больных и здоровых индивидов, насчитывающих до 5000 и более человек. Использование такой стратегии позволяет выявить с высокой степенью доверенности генетические маркеры риска.

К настоящему времени методом геномного анализа ассоциаций выявлено около 15 генов, вовлеченных в патогенез СД 2типа. Это гены, определяющие пониженный уровень секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы (ABCC8, KCNJ11, CAPN10, TCF7L2), и гены, которые ответственны за пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (PPARG2, ADIPOQ, ADIPOR1и ADIPOR2). В 2007 г. исследователи обнаружили ряд новых генов, определяющих предрасположенность к СД типа 2. Это гены CDKL, FTO, HHEX/CDKN2B.

Патогенез. Патогенетически сахарный диабет 2 типа представляет собой гетерогенную группу нарушений обмена веществ, что определяет его значительную клиническую неоднородность. Сахарный диабет развивается вследствие снижения чувствительности периферических тканей (мышечной, жировой, печени) к действию эндогенного инсулина – инсулинорезистентности (ИР). В результате нарушения проницаемости клеточной мембраны затормаживается транспорт глюкозы крови через мембраны мышечных клеток – миоцитов, что ведет к снижению утилизации глюкозы. ИР жировой ткани проявляется в резистентности

к антилиполитическому действию инсулина, что приводит к накоплению свободных жирных кислот и глицерина. Свободные жирные кислоты (СЖК) поступают в печень, где превращаются в липопротеины очень низкой плотности, которые способствуют формированию атерогенных липопротеинов. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и, напротив, усиливает процесс распада гликогена до глюкозы, а также образованиеdenovo глюкозы из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина. Вновь образованная глюкоза поступает из печени в кровь. Инсулинорезистентность – эволюционно сложившийся механизм выживания в неблагоприятных условиях (чередовании периодов сытости и голода). ИР способствует накоплению энергии в виде отложения жира, запасов которого хватает на то, чтобы пережить голод. В современных условиях, особенно в странах с высоким экономическим развитием, изобилие порой приводит к перееданию, которое обуславливает склонность к малоподвижному образу жизни. Сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают «функционировать» на накопление энергии, что ведет к развитию абдоминального ожирения, дислипидемии, гипертонии и, наконец, к развитию сахарного диабета 2 типа.

Клиническая картинаможет быть различной. Если у больного развивается клиническая картина сахарного диабета 2 типа, это значит, что ИР тканей, которая существовала у него задолго до дебюта заболевания, уже привела к тому, что эндогенных запасов инсулина перестало хватать на преодоление существующей ИР. Функциональная активность бета-клеток поджелудочной железы уже снизилась к этому времени на 50%, что и привело к повышению уровня гликемии. Долгое время (иногда в течение нескольких лет) клинически больной может не ощущать признаков гипергликемии, т.е. заболевание протекает бессимптомно.В тоже время сосудистые осложнения СД уже начинают развиваться. Пороговыми значениями гликемии, при которых повышается риск развития микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа, являются:

– гликемия натощак – выше 6, 1 ммоль/л и через 2 часа после еды –выше 8 ммоль/л;

– гликированный гемоглобин –выше 7%.

Диагностика. Критерии диагноза «сахарный диабет» одинаковы как у детей, так и у взрослых, вне зависимости от типа заболевания.

Диагноз ставится на основании одного из трех показателей:

1. глюкоза крови натощак выше 6, 1 ммоль/л;
2. гликемия через 2 часа после еды выше 11, 1 ммоль/л
3. оральный глюкозотолерантный тест: гликемия – более 11, 1 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой – 1,75 г/кг массы тела(но не более 75 г).

Несмотря на то, что для дифференциального диагноза между первым и вторым типом сахарного диабета используются данные анамнеза, характер клинических проявлений, лабораторные показатели, некоторые больные имеют клинические и биохимические проявления обоих типов заболевания, из-за чего возникают сложности в постановке диагноза.

Больных детей и подростков с СД 2 типа должны проконсультировать окулист, невропатолог, подиатрист, психолог, стоматолог, гинеколог, уролог.

Клинический статус. Больные со вторым типом СД в основном имеют избыток веса более 85-й перцентили, в отличие от пациентов с СД 1 типа, у которых в начале заболевания часто может проявляться и недостаток веса.

Возраст. Начало заболевания при втором типе обычно приходится на время начала полового созревания (в среднем 13, 5 лет). Возраст начала заболевания при 1-м типе различается, с пиком между 4 и 6 годами и вторым пиком в препубертате или в начале пубертата (10–14 лет).

Инсулинорезистентность: Больные с СД 2 типа обычно имеют подтвержденную инсулинорезистентность или её симптомы, такие как *acantosisnigricans*, артериальная гипертония, дислипидемия, синдром поликистозных яичников. У детей с 1 типом СД таких проявлений нет.

Наследственный анамнез: От 40 до 80% детей и подростков с сахарным диабетом 2 типа имеют хотя бы одного близкого родственника, больного СД 2 типа.

Расовая принадлежность: В США большинство детей с СД 2 типа относятся к следующим этническим группам: латиноамериканцы, негры нелатиноамериканского происхождения, азиаты и индейцы.



Клинический пример из практики: Больная Ю., 16 лет.

Жалобы: полиурия, полидипсия, избыток массы тела, повышенный аппетит, головные боли.**Анамнез:** 2-й ребенок от 2-й беременности Вес при рождении 3500.**Брак родителей**: близкородственный. Родители ребенка с избыточным весом. У бабушек и дедушек с 2-х сторон отмечен СД 2 типа. Больная с 3-х лет состояла на учете в клинике Центра эндокринологии с **диагнозом**: Синдром Лоуренса-Муна–Бардета–Бидля.**При поступлении:** гликемия 13, 0 ммоль/л, ацетон отр. **При осмотре:** Кожа сухая, на теле (в области грудей, живота, пле-

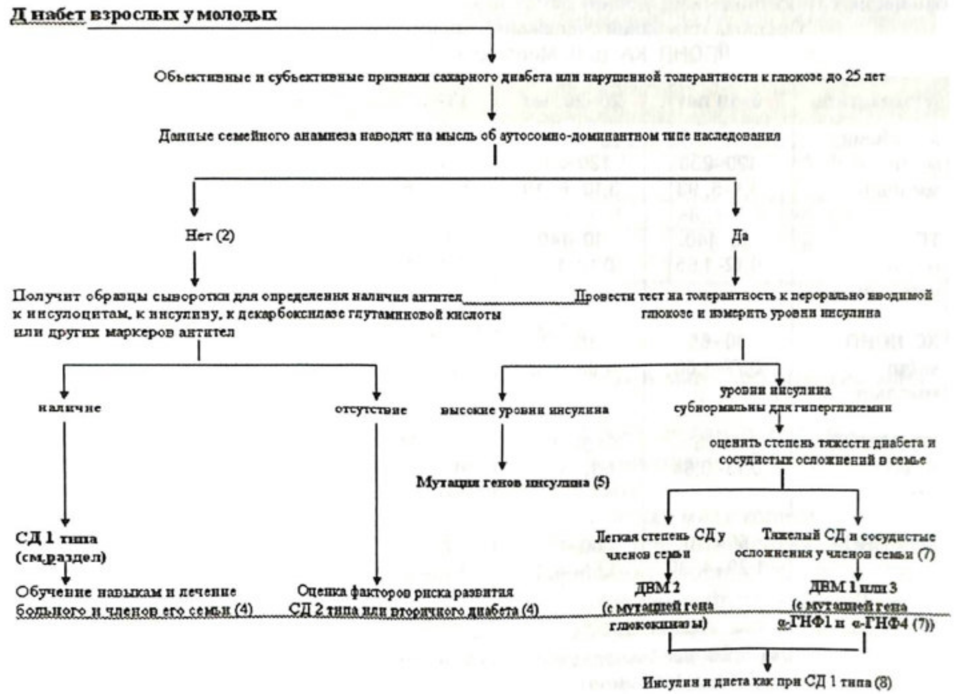
че имеются стрии багрового цвета. На шее, в подмышечной области выражен acantozisnigricans. Подкожная жировая клетчатка избыточно выражена. В легких везикулярное дыхание. Сердце тоны ритмичные, приглушены. Печень увеличена+2,5 см. Симптом Пастернацкого положительный с обеих сторон. На ногах отмечается отёчность.

При обследовании был выставлен диагноз: ***Синдром Альстрема***:

Сахарный диабет 2 типа, врожденная тугоухость, пигментная дегенерация сетчатки, врожденное недоразвитие зрительных нервов, acantozisnigricans, стеатогепатит, обострение хронического пиелонефрита.

Назначено лечение: Диета стол № 9, изменение образа жизни+ Метформин1000 мг 2 раза в день + Манинил 1,75 мг 1 раз в день.

До лечения: Рост 161 см; Вес 87, 5 кг; ОТ107 см> 90 перц.;ОБ 105 см; ИМТ 34 кг/м²;ТГ 2,2 ммоль/л; общий холестерин8, 5 ммоль/л, ЛПВП 0,68 ммоль/л; глюкоза натощак 18, 2–12,4–8, 0–5, 9 ммоль/л; HbA1c 8, 9%; АД 120/85 мм рт.ст., клубочковая фильтрация 299, 4; ОАМ: кол-во 100,0 уд вес1010, белок 0,033 г/л.



После лечения: Рост 161см; Вес 84, 3кг ОТ105см ОБ104см; ИМТ33, 5кг/м²; ТГ1,7ммоль/л, общий холестерин6, 7 ммоль/л, липопротеиды 0,59 ммоль/л; глюкоза натощак 4, 5 ммоль/л; HbA1c5, 9%, АД 100/70 мм рт.ст.; ОАМ: кол-во 100,0, уд вес1021, белокabs.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Лечение. Основными компонентами лечения сахарного диабета 2 типа являются: диетотерапия, расширение физической активности, сахароснижающая терапия, профилактика и лечение поздних осложнений сахарного диабета. Поскольку большинство пациентов с сахарным диабетом 2 типа страдают ожирением, диета должна быть направлена на снижение веса (гипокалорийная) и профилактику поздних осложнений, в первую очередь макроангиопатии (атеросклероза). Гипокалорийная диета необходима всем пациентам с избытком массы тела (ИМТ 25–29 кг/м^2) или ожирением (ИМТ > 30 кг/м^2). В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи. Рекомендации по расширению физической активности должны быть индивидуализированы. В начале рекомендуются аэробные нагрузки (ходьба, плаванье) умеренной интенсивности продолжительностью 30–45 минут 3–5 раз в день (около 150 минут в неделю). В дальнейшем необходимо постепенное увеличение физических нагрузок, что в существенной мере способствует снижению и нормализации массы тела. Кроме того, физические нагрузки способствуют снижению инсулинорезистентности и оказывают гипогликемизирующее действие.

Пределы колебаний содержаний общего ХС, ТГ, ЛПВН, ЛПНП, ЛПОНП, КА. (В.В. Медведев Ю.З. Волчек 2006г)

Показатель	0–19 лет	20–29 лет	30–39 лет	40–49 лет	50–59 лет
ХС общий мг/дл ммоль/л	120–230 3,1–5, 93	120–240 3,10–6, 19	140–270 3, 61–6, 97	150–310 3, 87–8, 00	160–330 4, 13–8, 51
ТГ мг/дл ммоль/л	10–140 0,12–1,65	10–140 0,12–1,65	10–150 0,12–1,77	10–160 0,12–1,89	10–190 0,12–2,24
ХС ЛПВП мг/дл ммоль/л	30–65 0,77–1,68	35–70 0,90–1,80	30–65 0,77–1,68	30–65 0,77–1,68	30–65 0,77–1,68
ХС ЛПОНП мг/дл ммоль/л	5–25 0,13–0,64	5–25 0,13–0,64	5–35 0,13–0,90	5–35 0,13–0,90	5–40 0,26–1,03
ХС ЛПНП мг/дл ммоль/л	50–170 1,29–4, 39	60–170 1,55–4, 39	70–190 1,81–4, 90	80–190 2, 06–4, 90	80–120 2, 06–5, 41
КАхс		до3, 0	до3, 0	до3, 0	до3, 0

Для того чтобы перевести мг/дл на ммоль/л
0,026 Х (мг/дл) = ммоль/л

Метформин является препаратом первого выбора сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ожирением и гипергликемией натощак как препарат, снижающий инсулинорезистентность (метформин – разрешен с 2000 г. в США у детей в возрасте от 10 лет и старше. Доза 1000–2000 мг/сутки peros). Среди побочных эффектов относительно часто встречаются диспепсические явления (диарея), которые, как правило, транзиторны и проходят само-

стоятельно через 1–2 недели приема препарата. Поскольку метформин не оказывает стимулирующего эффекта на продукцию инсулина, на фоне монотерапии этим препаратом гипогликемии не развиваются (его действие обозначается как антигипергликемическое, а не как гипогликемическое). Противопоказаниями к назначению метформина являются: тяжелая сердечная, печеночная, почечная недостаточность, а также гипоксические состояния другого генеза. Крайне редким осложнением, которое встречается при назначении метформина без учета противопоказаний является лактатацидоз.Препараты периферического действия (орлистат – в 2005 г. Комитет по Контролю Лекарственных Средств разрешил в Европе использование Орлистата (Ксеникал–120) у детей старше 12 лет для лечения ожирения и коморбидных заболеваний. Доза: 2–3 капс. в день peros). Существуют препараты центрального действия (сибутрамин, физиотенз).

Критерии диагностики СД 2 типа у детей и подростков (IDF 2005)

	Время	Глюкоза цельной крови, ммоль/л		Глюкоза плазмы крови, ммоль/л	
		Венозная	Капиллярная	Венозная	Капиллярная
Сахарный диабет	Натощак	> 6, 1	> 6, 1	> 7, 0	> 7, 0
	Через 2 часа	> 10	> 11, 1	> 11, 1	> 12,2
Нарушение толерантности к глюкозе	Натощак	< 6, 1	< 6, 1	< 7, 0	< 7, 0
	Через 2 часа	>6, 7<10,0	>7, 8<11, 1	>7, 8<11, 1	>8, 9<12,2
Нарушение гликемии натощак	Натощак	<5, 6 <6, 1	>5, 6<6, 1	>6, 1<7, 0	>6, 1<7, 0
	Через 2 часа	<6, 1	<7, 8	<7, 8	<8, 9

11.11. ОЖИРЕНИЕ

Ожирение – это одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний.

Во всех странах отмечается прогрессирующий рост численности больных сожирением как среди взрослого, так и среди детского населения. Ожирение может быть самостоятельным заболеванием либо синдромом.

Исторические данные. Практически во всех регионах мира количество больных детей неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия. В США в 1976–1980 годах в возрасте от 6 до 11 лет ожирением страдало 7%, от 12 до 19 лет – 5% детей. А концу тысячелетия в обеих возрастных группах распространенность ожирения уже превышала 15%. Даже в Японии, где еще сравнительно недавно полные люди встречались относительно редко, частота ожирения среди школьников 6–14 лет в 1993 г составляла 10%. В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела, а 15% страдает ожирением.

Классификация

Несмотря на широкую распространенность и пристальное внимание к проблеме ожирения со стороны врачей и общественности, общепринятой классификации ожирения к настоящему времени нет.

С учетом современных представлений, мы считаем целесообразным использовать следующую классификацию:

1. ***Первичное или эссенциальное ожирение*** (экзогенно-конституциональное, полигенной природы)

2. ***Моногенные формы ожирения***

3. ***Моногенные формы синдрома гиперинсулинизма***

4. ***Вторичное или симптоматическое ожирение:***

а) гипоталамическое,

б) эндокринное (гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм, гиперинсулинизм),

в) ятрогенное,

г) комплексные генетические синдромы с ожирением.

Диагностика

- Масса тела в пределах 85–95-й процентили ИМТ оценивается как "избыточная, 95-й процентили – как ожирение.
- ИМТ, превышающий 95, свидетельствует о морбидном ожирении у детей.

Оценка ожирения с использованием ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков.

- Ожирение оценивается также при помощи ***калипера*** по толщине кожной складки в области трицепса и в подключичной зоне. Существенным недостатком этого метода является то, что не учитывается рост обследуемого. Тем не менее отношение толщины кожной складки на трицепсе к подключичной складке можно использовать для оценки центрального типа ожирения.
- Измерение окружности талии и бедер у детей информативно для косвенной оценки внутриабдоминальной жировой ткани. Однако индекс ОТ/ОБ не является информативным удетей: в отличие от взрослых, у них окружность бедер положительно коррелирует с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.
- Биоэлектрический импеданс-анализ (БИА).
- Биоэлектрическая импеданс-спектроскопия (БИС). В целом два этих метода по точности сопоставимы между собой.
- Глюкоза крови натощак.
- Липидный спектр.
- Гормональный спектр анализов(инсулин, ТТГ, пролактин, ЛГ, ФСГ, тестостерон и.т.д).
- Рентгенограмма кисти рук.
- МРТ мозга (гипофиз и гипоталамус) и КТ надпочечников.

Патогенез

Гипоталамус играет ключевую роль в регуляции энергетического баланса и пищевого поведения. У детей повреждение гипоталамуса вследствие опухоли, хирургического вмешательства или рентгенотерапии часто приводит к ожирению, которое обозначают как гипоталамическое ожирение. Повреждение вентромедиальных ядер приводит к длительной гиперфагии и ожирению, а повреждение латерального гипоталамуса сопровождается афагией, адипсией и потерей веса. Такие структуры гипоталамуса, как аркуатные, дорсомедиальные, паравентрикулярные, супрахиазмальные ядра, перифорникальный гипоталамус регулируют аппетит за счет вырабатываемых орексигенных и анорексигенных факторов. Кроме того, в регуляции аппетита принимают участие некоторые гормоны желудочнокишечного тракта (*холецистокинин, грелини* др.). В регуляции термогенеза значительная роль отводится экспрессии генов митохондриальных разобщительных белков, а также различным (до настоящего времени малоизученным) механизмам, принимающим участие в контроле поступления и расходования энергии (экспрессия и полиморфизм β-адренорецепторов, обмен трансретиноевой кислоты, «пальмитатный» путь и др.).

Резистентность к инсулину выявляется первой в ассоциации с другими метаболическими факторами риска, обозначенными как метаболический синдром. Гипергликемия развивается гораздо позже, когда секреторная емкость β-клетокне может обеспечить достаточным количеством инсулина метаболические потребности организма.

Из-за различия чувствительности к инсулину в тканях первично инсулинорезистентность приводит к сниженному потреблению глюкозы мышцами и как следствие к постпрандиальной гипергликемии, несколько позже увеличивается глюконеогенез в печени, в свою очередь, приводящий к гипергликемии натощак.

Одна из революционных концепций последних лет в эндокринологии рассматривает жировую ткань не только в качестве простого энергетического депо организма, но и в качестве активного секреторного органа, высвобождающего многие гормоноподобные факторы, цитокины в кровеносное русло. На секрецию этих факторов оказывает влияние общая масса жировой ткани, особенности ее распределения. Также разрабатывается гипотеза «липотоксичности», исследующая эффекты избыточного накопления липидов в организме. Один из таких эффектов аналогичен феномену «глюкозотоксичности», когда даже в условиях относительно невысокой гипергликемии нарушается глюкозо-индуцированая секреция инсулина, усугубляется дисфункция β-клеток.

В физиологических условиях трансдукция инсулинового сигнала начинается со связывания инсулина с рецептором на поверхности клетки, что приводит к активизации внутренней части рецептора, обладающего тирозинкиназной активностью. Активированный рецептор фосфорилирует белковые субстраты внутри клетки на тирозиновых остатках. Эти тирозин-фосфорилированные рецепторы инсулина – белковые субстраты, действующие как «пристань» или «док», связывают другие внутриклеточные сигнальные молекулы, выполняющие роль адаптеров в формировании целого комплекса внутриклеточных сигнальных белков. Разветвленный каскад таких сигнальных веществ обусловливает разнообразные клеточные эффекты инсулина на метаболизм глюкозы, липидов, а также на рост клеток.

Среди факторов, высвобождаемых адипоцитами, изучается роль НЭЖК, уровень которых обычно значительно увеличивается при накоплении внутриабдоминального жира. При увеличении уровеня НЭЖК изменяется действие инсулина на мышечную ткань и печень, снижаются стимулирующая активность инсулина на поглощение глюкозы тканями, супрессивная активность инсулина на процесс глюконеогенезав печени. В этих условиях повышается уровень производных ацетил-КоА, что приводит к увеличению активности других внутриклеточных сигнальных молекул, обладающих серинкиназной активностью, которые противодействуют физиологическому каскаду фосфорилирования остатков тирозина.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Другим важным источником внутриклеточного ацетил-КоА являются аккумулированные в клетках печени и мышцах липиды, образующие так называемый «эктопированный жир». Отрицательное действие на энергетический метаболизм и чувствительность к инсулину в печени и мышцах оказывают также высвобождаемые адипоцитами цитокины: интерлейкин–6 и фактор некроза опухолей-α (ФНО-α).

Исследования физиологической роли адипонектина показали, что при увеличении его концентрации повышается активность инсулина и чувствительность к нему. Он также обладает противовоспалительным действием на эндотелий сосудов. Адипонектин уменьшает клиренс НЭЖК, глюкозы, триглицеридов и подавляет продукцию глюкозы печенью. В печени, мышцах скелета и жировой ткани в механизм действия адипонектинавовлечена аденозинмонофосфаткиназа. АМФ-киназа определяет инсулинзависимый захват глюкозы скелетными мышцами. Интересно, что часть своих эффектов метформин реализует, воздействуя на нее.

Адипонектин накапливается в стенках поврежденных сосудов, его действие противоположно эффектам таких медиаторов воспаления, как ФНО-α, молекулы адгезии лейкоцитов, которые участвуют в процессах атерогенеза. Показано, что реактивность сосудов у людей тесно ассоциирована с уровнем адипонектина.

В качестве важного кандидата на роль в развитии инсулинорезистенти рассматривался ГЛЮТ–4 – транспортер глюкозы в миоцитах, адипоцитах. Однако полиморфизм ГЛЮТ–4 встречается с одинаковой частотой как у лиц с инсулинорезистентностью, так и с нормальной чувствительностью к инсулину. Более того, повреждение гена ГЛЮТ–4 в эксперименте не оказывало существенного влияния на метаболизм глюкозы.

Открытие лептина, секретируемого адипоцитами, развитие морбидногоожирения при мутации гена у животных и людей убедительно продемонстрировало наличие эндокринной функции жировой ткани. Дальнейшая характеристика рецептора лептина и мутаций гена рецептора у животных и людей позволили рассматривать адипоцит в качестве ключевого звена классической эндокринной системы с гипоталамусом в качестве центрального органа системы. При этом действие лептина в нейроэндокринной ткани не ограничивается только регуляцией процесса насыщения.

Открытие лептина вызвало также растущий интерес к другим веществам, образующимся в адипоцитах и действующих в качестве сигнальных молекул. К ним относятся НЭЖК, повышенный уровень которых обусловливает инсулинорезистентность.

Лептин регулирует потребление пищи, массу тела, энергозатраты. Он в большей степени оказывает ингибирующее влияние не на спонтанные эпизоды повышения аппетита, а на количество потребляемой еды. Лептин реализует свои эффекты через гипоталамус (аркуатное, вентромедиальное ядра, латеральный гипоталамус) и периферию.

К настоящему времени выявлено несколько моногенных форм ожирения. Они вызваны мутациями гена лептина, рецептора лептина, конвертазы–1 прогормона, рецептора меланокортина и проопиомеланокортина.

Некоторые синдромы, к примеру, Прадера-Вилли, Беквита-Видемана, обусловлены нарушением процесса геномного импринтинга. В последние годы высказано предположение, что с процессом импринтинга связано также развитие некоторых форм ожирения в сочетании с сахарным диабетом типа 2 и синдромом поликистоза яичников. В целом же природа большинства форм ожирения является многофакторной. К настоящему времени установлена связь отдельных локусов 2,5, 10, 11 и 20-й хромосомы с ожирением. В развитии таких форм ожирения имеют значение как генетические факторы, вклад которых составляет 40–75%, так и внешнесредовые. Практически у каждого второго тучного ребенка один из родителей имеет нарушение жирового обмена, еще приблизительно у 1/3 оба родителя страдают ожирением или избыточной массой тела.

Клиническая картина

Самая распространенная форма – экзогенно-конституциональное ожирение может возникнуть у детей в любом возрасте вслед за инфекцией, травмой или длительным нарушением рационального вскармливания перееданием. Такие дети и подростки часто жалуются на повышенный аппетит, постоянноечувство голода. Увеличение массы тела является результатом нарушения баланса между поступлением энергия и её расходом. Дети все больше времени тратят на просмотр телевизионных программ, видеоигры, на компютер и все реже проводят досуг за пределами дома.

Обычно дети с ожирением недооценивают количество принятой ими пищи.

Дети и подростки, страдающие ожирением, часто высокие(ускоренный рост). Распределение жира по телу часто висцеральное. При осмотре на животе, подмышках, на грудях, на задней поверхности бедер, внутренней поверхности плеча можно обнаружить стрии. По характеру стрий можно диагностировать форму ожирения. Избирательное отложение жира в 60% характерно для дефицита лептина и его рецепторов.Ожирение может сопровождатся задержкой полового развития, иногда и наоборот, половое созревание наступает раньше, чем обычно(синдром поликистозных яичников). Акантодермия (acantosisnigricans). Обычно кожа жирная, на лице и наплечахacnevulgaris, на голове себорея. Половое состояние: у девочек нарушение менструального цикла, у мальчиков отмечается гипогонадизм, гинекомастия.

Лечение

Основным методом лечения при первичном ожирении является **диетотерапия.**

В терапии ожирения можно выделить два основных этапа: *инициирование потери массы тела* и *поддержание достигнутого эффекта.* Изменение пищевого поведения с повышением физической активности является краеугольным камнем в лечении ожирения у детей.

Даже самых маленьких пациентов надо научить различать низко-, умеренно- и высококалорийные продукты. С этой целью в школе похудения предусмотрено ознакомление с так называемой «пищевой пирамидой» или «пищевым светофором», где продукты питания распределены по трем группам. Продукты без ограничения употребления должны обеспечить чувство насыщения (нежирные сорта мяса, рыбы), удовлетворить потребность в сладком (ягоды, чай с сахарозаменителями), создать ощущение наполнения желудка (зеленые овощи). Рацион питания обогащается продуктами с липолитическими свойствами (огурцы, ананасы, лимоны) и увеличивающими термогенез (зеленый чай, кофе, негазированная минеральная вода, морепродукты).

Для маленьких пациентов особое значение приобретает пример единодушного отказа взрослых от некоторых семейных традиций (к примеру, от обильного

позднего ужина). Всем членам семьи рекомендуется неукоснительно придерживаться диетического режима, позиция «двойных» стандартов неприемлема.

Физическая активность приводит к умеренному повышению энергозатрат и также способствует изменению энергетического баланса. Занятия плаванием и велоспортом обычно удовлетворительно переносятся больными и не приводят к перегреванию организма. Несмотря на, казалось бы, благоприятное действие физических нагрузок на метаболизм и энергетические затраты, следует учитывать несколько существенных моментов. Во-первых, страдающие ожирением часто не в состоянии выполнять интенсивные, продолжительные упражнения и тем самым не могут в значительной мере увеличить энергозатраты. Во-вторых, они обычно переоценивают свои физические усилия и недооценивают количество и калорийность съеденного, особенно после физических нагрузок. Практически они переедают вдвое больше в сравнении с реальными энергозатратами и сообщаемыми ими сведениями о потраченных и полученных калориях.

Многие родители полных детей уверены, что масса тела в большей степени связана с генетическими факторами и с особенностями обмена веществ, чем с перееданием или низкой физической активностью. Для модификации пищевого поведения рассматривается возможность назначения в индивидуальном порядке ингибиторов активности липазы (орлистат), анаректиков (сибутрамин). Следует подчеркнуть, что применение указанных средств в педиатрической практике может быть сопряжено с последствиями, непредсказуемыми для здоровья и жизни юных пациентов. Усиление эффекта лекарственной терапии наблюдается при сочетании ее с физиопроцедурами, акупунктурой. Некоторым больным необходима коррекция гипоталамо-гипофизарных нарушений, нормализация внутричерепного давления. Для повышения чувствительности к инсулину назначаются бигуаниды (метформин). У части больных ожирение развивается на фоне синдрома ночного переедания. В таких случаях важно исключить депрессивные состояния и нарушения сна, а при необходимости провести их лечение.

Семья и школа оказывают глубокое влияние на подрастающее поколение и формируют пищевое поведение, активность детей и подростков. Поэтому для повышения эффективности лечения ожирения у детей целесообразно привлечь к обучению по программе похудения не только детей, но и их родителей. Более того, нужно убедить родителей следовать предписанным рекомендациям вместе с детьми. Так, по данным одного 10-летнего проспективного исследования, в группе «дети + родители» удалось достигнуть снижения массы тела на 15%, а в группе, состоящей только из детей, значимого уменьшения массы тела не отмечено.

Такое уменьшение веса приводит к значимому улучшению показателей липидного профиля, уровня артериального давления и глюкозы крови. Следует указать еще на одно негативное последствие, возникшее в связи с эпидемией ожирения, а именно на страх развития ожирения, наблюдаемый не только у родителей, но и у детей. Показано, что уже пятилетних девочек беспокоит «опасность располнеть». Около 70% школьниц предпринимают самостоятельные попытки похудеть, при этом эффективным средством 20% из них считают табакокурение. Практически половина подростков находит у себя избыток жировой ткани, в то время как фактически 83% из них имеют нормальную массу тела.

11.12. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Определение

Метаболический синдром (МС) – это комплекс нарушений обмена веществ в сочетании с дисрегуляцией артериального давления и функции эндотелия. Сдвиги гормонально-метаболического статуса при МС обусловливают раннее развитие атеросклеротических изменений сосудов, что создает предпосылки для возникновения и быстрого прогрессирования ряда тяжелых заболеваний, приводящих к ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

Краткая история

В 1988 г. M.Reaven в результате анализа многочисленных исследований сделал вывод, что гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), повышение уровня триглицеридов и понижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также артериальная гипертония (АГ) могут развиваться в результате понижения чувствительности клеток тканей к инсулину. Для обозначения упомянутого симптомокомплекса автор предложил термин «синдром Х» [ReavenG., 1998].

В 1989 г. N.Kaplan дополнительно выделил абдоминальное ожирение (АО) как важнейший этиологический фактор формирования инсулинорезистентности (ИР) и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (сахарным диабетом 2 типа, АГ и гипертриглицеридемией), ввел понятие «смертельный квартет», подчеркнув этим, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний [KaplanN., 1989].

В 1992 г. S. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», так как, по его мнению, он хорошо отражает этиологию синдрома [HaffnerS., 1992].

Однако, в 1993 г. L.Resnick опубликовал свою теорию формирования «синдрома Х». Согласно ей АГ, инсулиннезависимый сахарный диабет, ожирение, атеросклероз, а также гипертрофия левого желудочка – это важнейшие клинические проявления единого заболевания –«генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни». Основным ее этиологическим фактором является мембранный дефект, приводящий к повышению концентраций свободных цитозольных кальция и натрия и к понижению внутриклеточной концентрации ионов магния, а также pH. Резистентности к инсулину автор отводит роль патогенетического механизма реализации данного мембранного дефекта [ResnickL., 1993].

Начиная с середины 90-х гг. чаще всего используется термин «метаболический синдром», предложенный M.Henefeld и W.Leonhardt еще в 1980 г. [HenefeldM., 1990], т. е. до опубликования G.Reaven его концепции.

Изначально МС, включающий в себя АО, дислипидемию, НТГ и АГ, описывался как исключительно «взрослый» феномен. В результате в течение длительного времени отсутствовало единое представление о МС у детей и подростков, не были разработаны четкие диагностические критерии этого состояния. Однако сегодня проявления МС широко распространены в детской и подростковой популяции и имеют четкую тенденцию к увеличению.

Избыточную массу тела имеет 16% детского населения США. Это обусловило необходимость внедрения понятия «метаболический синдром» в педиатрическую практику, разработки международных критериев диагностики.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Важность проблемы МС в педиатрии актуальна в связи с тем, что это состояние очень часто переходит из детского и подросткового возраста во взрослую жизнь.

В ходе проведенных многочисленных мультицентровых исследований, посвященных проблеме МС среди взрослого населения, установлено, что при сочетании сахарного диабета 2 типа (СД2) или НТГ с дислипидемией, гиперурикемией и АГ, ИР встречалась в 95% случаев.

Распространенность МС среди детей и подростков

В 2004 году ВОЗ зарегистрировала около 22 миллионов детей до 5 лет, имеющих избыточную массу тела или ожирение. В настоящее время, согласно данным международной группы по ожирению (IOTF), по крайней мере, 10% детей в возрасте от 5 до 17 лет имеют избыточный вес или ожирение, что составляет около 155 миллионов человек. Из них около 30–45 миллионов (2–3%) имеют телосложение, характерное для андроидного ожирения. В американской популяции за последние 20 лет удельный вес ожирения у детей и подростков в возрасте от 6 до 18 лет возрос практически вдвое. Частота МС среди подростков колеблется от 4 до 7, 6%. У детей и подростков с ожирением представленность МС резко возрастает, достигая 30–50%.

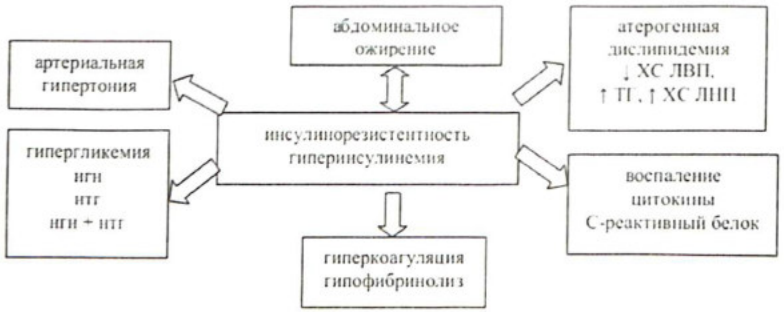


Рис. 11.12.1. Современное представление о метаболическом синдроме (IDF, 2005)

По данным российских ученых ожирение регистрируется у 8% мальчиков в возрасте от 12 до 18 лет и около 10% девочек того же возраста. Среди детей с ожирением 53% имеют признаки МС.

В 2005 г. IDF дала новое определение МС, согласно которому он является сочетанием АО, ИР, гипергликемии, АГ, нарушения системы гемостаза и хронического субклинического воспаления.

Патогенез МС

Патогенетической основой МС является ИР, которая, как правило, генетически детерминирована (мутации генов рецепторного и пострецепторного инсулинового аппарата), и проявлению которой способствуют экзогенные факторы: гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, стресс, курение.

Под ИР следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Долгое время ИР компенсируется избыточной продукцией инсулина, поэтому нарушение гликемического контроля манифестирует не сразу. По мере истощения функции β-клеток поджелудочной железы наступает декомпенсация углеводного обмена, сначала в виде увеличения гликемии натощак, нарушения толерантности к глюкозе (НТГ), а затем и развития СД 2 типа.

Наследственная предрасположенность к ИР и ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой ИР и как следствие этого – компенсаторной ГИ.

Важную роль в формировании ИР играет абдоминальное ожирение и сопутствующие ему сдвиги в нейрогормональной регуляции. Висцеральный жир имеет ряд патофизиологических особенностей, в частности, высокую чувствительность к липолитическому воздействию катехоламинов и низкую – к антилиполитическому действию инсулина, что стимулирует липолиз. В результате свободные жирные кислоты тормозят действие инсулина, еще более усугубляя ИР и гипергликемию. Помимо этого висцеральный жир также является и активным эндокринным органом, синтезирующим лептин и ФНО-α, действие которых в рамках метаболического синдрома также приводит к ИР.

Таким образом, в диагностике метаболического синдрома имеет значение не только сам факт избыточной массы тела, а именно абдоминальный тип ожирения. Было показано, что среди детей с одинаковым индексом массы тела чувствительность к инсулину ниже в группе детей с бóльшим количеством висцерального жира. ↓

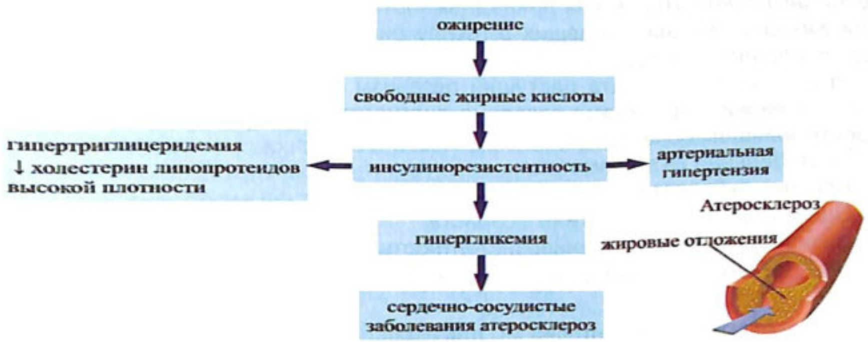


Рис. 11.12.2. Схема патогенеза МС [Леонтьева И.В., 2011].

Клиническая картина

Основные симптомы и проявления метаболического синдрома:

- абдоминально-висцеральное ожирение;
- инсулинорезистентность и гиперинсулинемия;
- дислипидемия (липидная триада);
- артериальная гипертония
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет 2 типа.

К сопутствующим компонентам относятся гиперурикемия, гипергомоцистеинемия, гиперандрогения, микроальбуминурия, повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена I типа, гиперфибриногенемия, увеличение

уровней С-реактивного протеина и ФНО-α, нарушение оксидативных процессов и метаболизма свободных жирных кислот.

Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2 типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Наиболее ранними проявлениями МС являются дислипидемия и АГ. Как правило, не все компоненты МС встречаются одновременно. Каким фенотипом проявится заболевание, зависит от взаимодействия факторов генетических и внешней среды.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию артериальной гипертензии уже в детском возрасте. Нарушения со стороны свертывающей системы крови при метаболическом синдроме характеризуются повышением уровня фибриногена и содержания уровня ингибиторов фибринолиза – фактора VII и ингибитора активатора плазминогена 1 (ПАИ–1). Высокий уровень ПАИ–1, секретируемого преимущественно висцеральной жировой тканью, рассматривается, как один из важнейших параметров метаболического синдрома. Отмечается также сочетание МС с поражением печени, синдромом поликистозных яичников, заболеваниями ЖКТ.

Критерии диагностики МС

Известны диагностические критерии МС для взрослых, принятые IDF в 2005 году (Таблица 1).

Такое определение, хотя и с разными пороговыми величинами для представителей различной этнической принадлежности и пола подходят для всей популяции взрослых людей, входящих в группу риска, автоматическое перенесение такого определения на детей и подростков является проблематичным. Так как в период детства и пубертата растущий организм подвергается ряду физиологических изменений, причинами создания диагностических критериев для детей и подростков явились следующие:

– Нестабильная антропометрия;
– Влияние пубертата;
– Оценка АД в зависимости от возраста;
– Физиологическая инсулинорезистентность;
– ИМТ, ОТ/ОБ не являются информативными критериями.

Таблица 11.12.1

Диагностические критерии МС для взрослых, принятые IDF (2005 г)

Критерий	Величина	
При наличии абдоминального ожирения	Для азиатов	Для европейцев
Окружность талия (определяется согласно этнической принадлежности)	Мужчины >90 см Женщины >80 см	Мужчины >94 см Женщины >80 см
и наличии 2-х из 4-х указанных ниже		
Триглицериды или прием гиполипидемических препаратов	≥ 1,7 ммоль/л	
ХС-ЛПВП (ммоль/л) или прием гиполипидемических препаратов	< 1,03 у мужчин < 1,29 у женщин	
Артериальная гипертензия или прием антигипертензивных препаратов	≥130/85 мм.рт.ст.	
Глюкоза плазмы натощак или ранее выявленный сахарный диабет 2 типа	≥5, 6 ммоль/л	

Важность раннего выявления детей с развивающимся МС с последующим его прогрессированием в последующей жизни до СД 2 типа и сердечно-сосудистого заболевания недооценивать нельзя. Начиная с рождения и даже раньше, определенные обстоятельства могут предрасполагать ребенка к развитию ожирения или дисгликемии.

Будущий уровень риска определяют такие факторы, как:

Модифицируемые

Особенности кормления матерью ребенка грудью;
Ранняя тучность;
Социально-экономические факторы;
Семейный образ питания;

Немодифицируемые

Генетические факторы;
Малый вес при рождении;
Наличие гестационного риска у матери.

Предлагаемое определение МС у детей и подростков было разработано в ходе разработки согласительных документов, школ, в работе которой приняли участие эксперты в области МС и педиатрии. Целью данного определения МС у детей и подростков является расширение рекомендаций IDF для лечения диабета 2 типа у молодых людей и создания надежного и унифицированного инструмента для выявления лиц, входящих в группу повышенного риска. Для выявления МС у детей и подростков в мировом масштабе необходим клинически доступный инструмент, не требующий измерений, проведение которых возможно только в специальных условиях.

До консенсуса, принятого IDF в 2007 году, разные авторы представляли свои критерии, диагностики МС среди детей и подростков, которые отличались между собой (Таблица 11.12.2).

Исходя из этих критериев, IDF приняла новые международные критерии диагностики МС для детей и подростков. В новом определении IDF в понятии МС имеется разделение по следующим возрастным группам: от 6 до < 10, от 10 до< 16 и ≥16 лет в связи с особенностями роста популяции детей и подростков в разном возрасте.

Таблица 11.12.2

Критерии МС для детей и подростков

	Cook и др. (2004)	DeFerranti и др. (2004)	Cruz и др. (2004)	Weissи др. (2004)	Fordи др. (2004)
Уровень глюкозы натощак	≥ 110 мг/дл	≥ 110 мг/дл	НТГ (ADA)	НТГ (ADA)	≥ 110 мг/дл
ОТ	≥ 90 перцентиль	> 75 перцентиль	≥ 90 перцентиль	ИМТ – Z-шкала ≥ 2,0 ≥ 90 перцентиль	≥ 90 перцентиль
ТГ	≥ 110 мг/дл	≥ 1, 1 ммоль/л ≥(100 мг/дл)	≥ 90 перцентиль	> 95 перцентиль	≥ 110 мг/дл
ХЛВП	≤ 40 мг/дл	< 40 мг/дл (< 50 мг/дл)	≤ 10 перцентиль	< 5 перцентиль	≤ 40 мг/дл
АД	≥ 90 перцентиль	> 90 перцентиль	>90перцентиль	≥ 95 перцентиль	≥ 90 перцентиль

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Во всех трех возрастных группах ожирение центральной части тела является непременным условием. По мнению авторов, у возрастной группы менее 10 лет наличие МС не диагностируется, хотя для детей этой группы необходима настоятельная рекомендация уменьшения веса. Потому что ≥ 90 перцентиль ОТ является риском развития МС. В возрасте 10 и более лет установление диагноза уже возможно.Для этого требуется наличие ожирения центральной части тела и двух или трех из следующих компонентов: ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, ЛПВП < 1,03 ммоль/л, АД ≥130/85 мм рт.ст., гликемия натощак ≥ 5, 6 ммоль/л (100 мг/дл) или СД 2типа. Для подростков ≥ 16 лет можно использовать критерии, применяемые для взрослой популяции.

Ожирение центральной части тела оценивается простым измерением величины ОТ, которая у детей и подростков является сильным прогностическим фактором развития ССЗ. Недавно наличие корреляции между ОТ и объемом висцеральной жировой ткани было доказано и у детей, что подтверждает эффективность ОТ как критерия диагностики ожирения в популяции молодых людей.

Величина ОТ у детей и подростков является независимым прогностическим фактором развития ИР, дислипидемии и повышения кровяного давления, то есть всех составляющих частей МС. Более того, из всех тучных молодых людей с одинаковым ИМТ инсулиночувствительность ниже у тех, у кого выше объем висцеральной жировой ткани. Кроме того, степень инсулиночувствительности снижается, а уровень инсулина повышается при увеличении перцентилей ОТ.

В заключении, IDF разработал простой метод определения МС у детей и подростков, применяемый в клинических условиях, для борьбы с любым конфликтом на почве существующих различных интерпретаций (таблица 11.12.3).

Таблица 11.12.3

Международные критерии МС у детей и подростков (IDF, 2007)

Возрастная группа	ОТ	ТГ	ЛПВП	АД	Гликемия
6-<10 лет	≥ 90 перцентиль	Диагноз МС в данной возрастной группе не устанавливается, но если помимо абдоминального ожирения имеется отягощенный семейный анамнез по МС, сахарному диабету 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, включая АГ и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели			
10-<16 лет	≥ 90 перцентиль или пограничная величина для взрослых, если ниже	≥ 1,7 ммоль/л (≥ 150 мг/дл)	< 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл)	САД ≥ 130 мм рт.ст. ДАД ≥ 85 мм рт.ст.	Натощак ≥ 5, 6 ммоль/л (100 мг/дл) или СД 2-типа
16+	Критерии для взрослых				

При отсутствии на настоящий момент четких результатов исследований в предлагаемом IDF определении понятия МС у детей и подростков используются абсолютные значения, применяемые для оценки состояния здоровья взрослых людей, за исключением ОТ. До тех пор, пока нет результатов исследований с участием детей и подростков, для ОТ рекомендуется использовать перцентили. Раннее выявление и лечение изменением образа жизни и возможно, если это будет доказано, лекарственными препаратами, играет важную роль в торможении прогрессирования МС среди молодых людей. Возможно, это поможет снизить заболеваемость и смертность по мере их взросления, а также свести к минимуму социо-экономический ущерб, наносимый ССЗ и диабетом 2 типа.

Методы исследования

Оценке степени риска развития сопутствующих абдоминально-висцеральному ожирению нарушений и осложнений помогает тщательно собранный семейный и социальный анамнез, позволяющий выявить пациентов с наследственной предрасположенностью и особенностями образа жизни, предопределяющими развитие МС.

Схема обследования больных на стадии доклинических проявлений:

выявление наследственной предрасположенности к ожирению, СД, ИБС, АГ

социальный анамнез (особенности образа жизни, пищевые привычки)

антропометрические измерения (рост, вес, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ)

мониторинг артериального давления, ЭКГ

определение биохимических показателей уровня триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, апо-В плазмы

определение глюкозы крови натощак

инсулина крови натощак

по показаниям проведение глюкозо-толерантного теста.

Диагностические возможности специализированных стационаров и клиник позволяют расширить возможности выявления МС за счет определения более полного липидного спектра и мониторирования уровня АД, определения уровня инсулина в крови по показателям иммунореактивного инсулина и С-пептида, на основании изучения которых можно выявить гиперинсулинемию и оценить чувствительность периферических тканей к инсулину. Эти показатели позволят наиболее точно и корректно судить о наличии у больного МС и определить тактику лечения.

Рекомендуемые исследования:

- определение степени ожирения путем вычисления индекса массы тела (ИМТ);
- измерение ОТ для установления типа ожирения (величина окружности талии, как маркер абдоминально-висцерального ожирения);
- определение уровня триглицеридов как показателя, коррелирующего с наличием мелких плотных частиц ЛПНП;
- определение уровня аполипопротеина В как показателя атерогенных липопротеидов (при отсутствии возможности его определения вычисляется коэффициент атерогенности: отношение ЛПНП/ЛПВП);
- определение уровня инсулина натощак как косвенного показателя инсулинорезистентности;
- определение массы абдоминального жира методом компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) – для научных исследований.

Выявление нарушения углеводного обмена является одним из важных шагов в диагностике МС. В оценке используются критерии ВОЗ 1999 года. Используется также метод скрининга по выявлению СД: в течение суток измеряется четырёхкратно случайная гипергликемия. Показатель (хотя бы один) гликемии 10 ммоль/л

и более указывает на вероятностный СД и требует дальнейшего целенаправленного поиска.

Ожирение оценивается расчётом ИМТ, равным отношению массы тела (в кг) к росту (в м²). Показатель более 30 кг/м² указывает на наличие ожирения. При диагностике МС важно оценить абдоминальное ожирение, характеризующееся отложением жира в сальнике и брыжейке. Для этого используется коэффициент отношения ОТ к ОБ, а также их абсолютные величины. ОТ измеряется в см на уровне пупка, ОБ – на уровне ягодиц.

При подозрении на МС исследуется общий холестерин. В случае выявления цифр более 5, 0 ммоль/л необходимо провести более полное обследование липидного комплекса крови: холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП, ЛПОНП и ТГ.

До настоящего времени единые критерии оценки ИР, особенно у детей и подростков, отсутствуют. В 70-е гг. прошлого столетия для выявления ИР был предложен эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест, основанный на определении скорости утилизации внутривенно вводимой глюкозы после струйной инфузии инсулина. Этот метод считается «золотым стандартом» выявления ИР, однако является дорогостоящим и трудоемким, поэтому доступен только специализированным центрам. В этой связи разработаны более простые методы выявления ИР. О ее наличии можно косвенно судить по соотношению уровней глюкозы и инсулина натощак. Это соотношение учитывается в модели гомеостаза глюкозы (Homeostatic Model Assessment), и выражается индексом ИР ($HOMA_R$), который рассчитывают по формуле:

$HOMA_R = G_o x INS_o / 22,5$; где:

G_o – концентрация глюкозы в плазме натощак (ммоль/л),

INS_o – концентрация инсулина в сыворотке натощак (мкЕД/мл).

Индекс $HOMA_R$ считается информативным показателем в диагностике ИР, но его применение затруднено отсутствием норм для разных возрастных групп.

Зарубежные исследования свидетельствуют, что для выявления ИР целесообразно оценивать не только базальную, но и стимулированную секрецию инсулина. Такая оценка основана на одновременном измерении концентраций глюкозы и инсулина в ходе детализированного 3-часового перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). Особенно важны измерения глюкозы и инсулина на 30 минуте ПТТГ (учитывается ранняя реакция бета-клеток на глюкозу) и на 180 минуте (выявляются торможение утилизации глюкозы и недостаточность секреции инсулина). Соотношение скоростей утилизации глюкозы и секреции инсулина в ходе ПТТГ выражается индексом чувствительности к инсулину (ISI), предложенным Matsuda и соавт. (1999).

ISI рассчитывают по формуле:

$ISI = 10000/(G_o x INS_o x G_M x INS_M)^{-2}$, где:

G_o – концентрация глюкозы в плазме на 0 мин ПТТГ (ммоль/л);

INS_o – концентрация инсулина в сыворотке на 0 мин ПТТГ (мкЕД/мл);

G_M – средняя концентрация глюкозы с 30 до 180 мин ПТТГ (ммоль/л);

INS_M – средняя концентрация инсулина с 30 до 180 мин ПТТГ (мкЕД/мл).

Лечение и профилактика МС

Главными целями лечения при метаболическом синдроме следует считать:

– снижение массы тела;

– коррекцию гипергликемии;

– коррекцию липидного спектра крови;

– нормализацию артериального давления;

– заместительную гормональную терапию при менопаузальном метаболическом синдроме.

Профилактические мероприятия по изменению образа жизни (поведенческие программы) считаются мерами выбора в лечении детей и подростков с избыточным весом или страдающих ожирением. Этими мероприятиями предусматривается снижение веса путём изменения диеты и уровня активности, а также вовлечение родителей и всей семьи, особенно если дело касается маленьких детей. В этих мероприятиях часто используются методы, призванные помочь участникам начать и продолжать необходимые изменения образа их жизни, при этом они могут включать элементы ограничения доступа к нездоровой пище, развития здорового мышления в отношении пищи и собственного тела и предотвращения рецидивов.

До последнего времени лекарственные препараты не были разрешены для лечения ожирения в детском возрасте. В 2005 г. Комитет по Контролю Лекарственных Средств разрешил в Европе использование Орлистата (Ксеникал) у детей старше 12 лет для лечения ожирения и коморбидных заболеваний, что открывает большие перспективы в повышении эффективности лечения ожирения и ранней профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа. Научные работы в основном проведены у взрослых, но опыт применения, клинический эффект и оценка безопасности у детей и подростков с ожирением единичны. Препарат Орлистат представляет собой ингибитор действия липазы желудочно-кишечного тракта. Он обладает локальным механизмом действия, уменьшая всасывание пищевых жиров в среднем на 30%, противодействует поступлению калорий в организм, создавая дефицит энергии и тем самым снижая массу тела.

В педиатрической практике у детей старше 10 лет с осложненными формами ожирения (инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена в т.ч. сахарный диабет 2 типа, синдром поликистозных яичников) применяется метформин.

Метформин улучшает чувствительность печеночных клеток к инсулину, уменьшая периферическую ИР, а также нормализуя другие метаболические сдвиги и, косвенно, уровень АД. Основным в механизме действия метформина является уменьшение продукции глюкозы печенью, что, по данным многочисленных исследований, коррелирует со снижением уровня гликемии. Метформин играет роль в улучшении периферических эффектов инсулина, снижении глюконеогенеза и окислении свободных жирных кислот в печени, повышении активности анаэробного пути метаболиза глюкозы с образованием лактата, подавлении липолиза.

В ряде исследований показано уменьшение ИМТ и инсулинорезистентности у девочек с гиперандрогенией при лечении метформином.

Таким образом, наибольшее внимание в плане профилактики метаболического синдрома следует уделять группам повышенного риска, к которым относятся дети с ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, родившиеся с низкой массой тела, с отягощенной наследственностью по сахарному диабету 2 типа. Необходимы дальнейшая разработка подходов к медикаментозной терапии, определение четких показаний к назначению бигуанидов, гипотензивных препаратов, гиполипидемических лекарственных средств.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

Приложение

Таблица 11.12.4

Средний коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент» (Kaplan S., 1989)

Возраст	мальчики	девочки	возраст	мальчики	девочки
0.5–1,4	1,81	1,86	9, 5–10,4	1, 12	1, 11
1,5–2,4	1,61	1,80	10,5–11,4	1, 10	1,08
2.5–3, 4	1,47	1,44	11,5–12,4	1,07	1,07
3, 5–4, 4	1,36	1,36	12,5–13, 4	1,06	1,07
4, 5–5, 4	1,30	1,29	13, 5–14, 4	1,04	1,09
5, 5–6, 4	1,25	1,24	14, 5–15, 4	1,05	1, 10
6, 5–7, 4	1,20	1,21	15, 5–16, 4	1,07	1, 12
7, 5–8, 4	1, 16	1, 16	16, 5–17, 4	1,08	1, 12
8, 5–9, 4	1, 13	1, 14	17, 5–18, 4	1,09	1, 12

Таблица 11.12.5

Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков

Точки окостенения	Средний срок		Наиболее ранний срок		Наиболее поздний срок	
	маль-чики	девочки	маль-чики	девочки	маль-чики	девочки
Головчатая и крючковидная кости	3–4 мес	2–3 мес	1 мес	1 мес	10 мес	8 мес
Дистальный эпифиз лучев. кости	10–12 мес	8–10 мес	6 мес	4 мес	2 г	1,5 г
Эпифиз осн. фаланг и пястн. кости	15–18 м	10–12 м	10 мес	8 мес	3 г	2,5г
Эпифиз средн. и концев. фаланг	20–24 м	12–15 м	1 год	10 мес	3	3
Трехгранная кость	3–3, 5 г	2–2,5 г	1,5 г	1 г	5	4
Полулунная кость	3, 5–4 г	2,5–3 г	2 г	2 г	6	4, 5
Многоугольная и ладьевид. кости	5, 5–6	4–4, 5 г	4	3, 5	8	6
Дист. эпифиз локтевой кости	7–7, 5	6–6, 5	6	5	10	8
Шиловидный отросток локтев. кости	10–9, 5	7, 5–8	7	6	12	10
Гороховидная кость	11–12	8, 5–9	10	7	13	11
Сесамовидная кость 1 п/ф сустава	13, 5–14	11–11,5	11	9	15	13
Синостоз в 1 пястной кости	15, 5–16	12,5–13	14	12	17	15
Синостоз в концев. фаланги	16–16, 5	13, 5–14	14	12	18	16
Синостоз в основных фалангах	16, 5–17	14–15	14	12	19	17
Синостоз в средних фалангах	16, 5–17	15, 5–16	14	12	19	17
Синостоз в дист. эпифизе локтев. кости	17–18	15, 5–16	16	13	19	17
Синостоз в дист. эпифизе лучев. кости	18–19	16, 5–17	16	14	20	18

ЛИТЕРАТУРА:

1. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков// Справочник под.ред. проф. Н.П. Шабалова.- М., 2003
2. Дедов И.И., Петеркова В.А.// Детская эндокринология.-М., 2006.
3. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. //Учебник М. Медицина 2000; 5.1 5.7–5.8: 335–344, 372–397.
4. Дедов И.И. Детская эндокринология /И.И.Дедов, В.А.Петеркова. М.: Универсум паблишинг, 2006. – С.476–587.
5. Дедов И. И., Петеркова В.А., Сахарный диабет 2 типа // Руководство по детской эндокринологии.- 2006 г –С. 578–586.
6. Дедов И.И., Балаболкин М.И. Новые возможности компенсации сахарного диабета типа 1 и профилактики его сосудистых осложнений. – М.: ИМА-пресс, 2003.- 193с.
7. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Шербачева Л.Н. Сахарный диабет у детей и подростков. М. Универсум Пабдишинг – 2002 г.- С. 391.
8. Дубинина И.А. Сахарный диабет 2 типа у детей и подростков// Эндокринологический вестник – 2008 г.
9. Леонтьева И.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома в практике педиатра//Доктор.ру.- 2011.- №2(61).- С.13–23.
10. Ошакбаев К.П., Абылайулы Ж., Бекжигитов С.Б. Метаболический синдром: патогенез и концепция развития//Терапевтический вестник.- 2008.- №4(20).- С.36–40.
11. Петеркова В.А., Андрианова Е.А. Особенности инсулинотерапии у детей и подростков, больных сахарным диабетом типа 1//Consiliummodicum.- 2002.- Т.4, №3.- С.15–19.
12. Петеркова В.А., Кураева Т.Л., Титович Е.В. Современная инсулинотерапия сахарного диабета 1 типа у детей и подростков//Лечащий Врач.- 2003.- №10.- С.26–28.
13. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром.- М.: Медпресс-информ, 2007.- 224с.
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев 8.8. Эндокринология. //Учебник – М. Медицина 2000; 284–304.
15. American Dietetic Association et al. Position of the American Dietetic Association: individual-, family-, school-, and community-based interventions for pediatric overweight // Journal of the American Dietetic Association. – 2006. – Т. 106. – №. 6. – С. 925.
16. Biro F. M., Wien M. Childhood obesity and adult morbidities //The American journal of clinical nutrition. – 2010. – Т. 91. – №. 5. – С. 1499S–1505S.
17. Dabelea D. et al. Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem //Endocrinology and metabolism clinics of North America. – 1999. – Т. 28. – №. 4. – С. 709–729.
18. Duncan G. E. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2002 //Archives of pediatrics & adolescent medicine. – 2006. – Т. 160. – №. 5. – С. 523–528.
19. Fu J. F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Zhejiang Chinese obese children and adolescents and the effect of metformin combined with lifestyle intervention health perspective //The Journal of pediatrics. – 2000. – Т. 136. – №. 5. – С. 664–672.
20. Gottschalk M. et al. Glimepiride Versus Metformin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes A randomized, single-blind comparative study //Diabetes Care. – 2007. – Т. 30. – №. 4. – С. 790–794.
21. Halpern A. et al. Metabolic syndrome, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes in youth: from diagnosis to treatment //Diabetology & metabolic syndrome. – 2010. – Т. 2. – №. 1. – С. 1.
22. Huang T. T. K., Ball G. D. C., Franks P. W. Metabolic syndrome in youth: current issues and challenges //Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2007. – Т. 32. – №. 1. – С. 13–22.
23. Li H. et al. [Body mass index growth curves for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years] //Zhonghua er ke za zhi. Chinese journal of pediatrics. – 2009. – Т. 47. – №. 7. – С. 493–498.

24. Pinhas-Hamiel O. et al. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents //The Journal of pediatrics. – 1996. – Т. 128. – №. 5. – С. 608–615.
25. Rocchini A. P. Childhood obesity and a diabetes epidemic //New England Journal of Medicine. – 2002. – Т. 346. – №. 11. – С. 854–855.
26. Singh G. K. Metabolic syndrome in children and adolescents //Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2006. – Т. 8. – №. 5. – С. 403–413.
27. Srinivasan S. et al. Randomized, controlled trial of metformin for obesity and insulin resistance in children and adolescents: improvement in body composition and fasting insulin //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Т. 91. – №. 6. – С. 2074–2080.
28. Urakami T. et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area //Diabetes Care. – 2005. – Т. 28. – №. 8. – С. 1876–1881.
29. Wang Y., Beydoun M. A. The obesity epidemic in the United States – gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis //Epidemiologic reviews. – 2007. – Т. 29. – №. 1. – С. 6–28.
30. Wiegand S. et al. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity--a problem that is no longer restricted to minority groups // European Journal of Endocrinology. – 2004. – Т. 151. – №. 2. – С. 199–206.
31. Wolford J. K., de Courten B. V. Genetic basis of type 2 Diabetes mellitus implications for therapy //Treatments in endocrinology. – 2004. – Т. 3. – №. 4. – С. 257–267.
32. Zimmet P. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents–an IDF consensus report //Pediatric diabetes. – 2007. – Т. 8. – №. 5. – С. 299–306.

Глава 12. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ

12.1. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Оперативные вмешательства на щитовидной железе и паращитовидных железах производятся при доброкачественных и злокачественных опухолях щитовидной железы, узловых формах зоба, стенозирующих формах аутоиммунного тиреоидита, диффузно-токсическом зобе, токсических аденомах щитовидной железы, аденоме паращитовидной железы.

Предоперационная подготовка при гормонально неактивных процессах не отличается от обычной подготовки. При наличии признаков тиреотоксикоза проводится длительная подготовка тиреостатиками – мерказолил 30 мг/сут, тирозол, пропилтиоурацил, препараты йода – раствор Люголя по 6–10 кап 2 раза в день, бета-блокаторы – анаприлин 60–120 мг/сут. При необходимости используются также глюкокортикоидные гормоны – преднизолон 30 мг/сут. Проводится лечение сердечными гликозидами, кардиометаболиками, витаминотерапия. Цель – достижение стадии эутиреоза.

Перед оперативным вмешательством, помимо плановых обследований, необходимо произвести следующие исследования: рентгенологическое исследование шеи, МРТ шеи, консультация отоларинголога. Важно умение прогнозировать возможной трудной интубации трахеи ввиду её частой встречаемости в хирургии щитовидной железы. Необходимо испольэвать классификацию фарингеальных структур по Mallmpati и классификацию ларингоскопического обзора по Cormack.

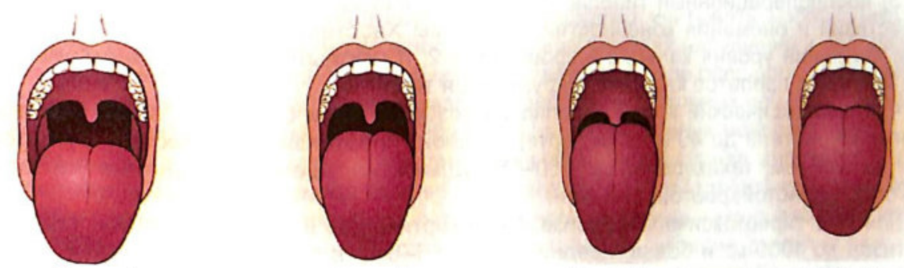


Рис. 12.1.1. Классификация видимости фарингеальных структур по Mallmpati и соавт. в модификации J.L.T. Samsoon, J.R.B. Young: I класс – мягкое небо, увула, дужки, колонны; II класс – мягкое небо, увула, дужки; III класс – мягкое небо, корень увулы; IV класс – твердое небо.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/



Рис. 12.1.2. Классификация ларингоскопического обзора по Cormack и Lehane: 1-й уровень – полный обзор голосовой щели; 2-й уровень – только задняя комиссура, структур не видно; 3-й уровень – черпаловидные хрящи; 4-й уровень – надгортанник.

Премедикация включает в себя транквилизаторы – диазепам (сибазон, седуксен) 0,07–0,14 мг/кг, нейролептики – дроперидол 0,1 мг/кг. Антигистаминные препараты – димедрол 0,2 мг/кг, опиоидные анальгетики – промедол 2%–1,0,холинолитики – атропин при склонности к брадикардии. При токсических формах зоба глюкортикоиды – гидрокортизон 3–4 мг/кг.

Для анестезии используют стандартные методики с применением кетамина 2–4 мг/кг в сочетании с сибазоном 0,2–0,3 мг/кг и фентанилом 5–8 мкг/кг, или пропофол 4–12 мг/кг с фентанилом 5–7 мкг/кг, возможно применение нейролептанальгезии: дроперидол 0,1–0,2 мг/кг с фентанилом 5–20 мкг/кг. Миорелаксация обеспечивается ардуаном 0,6–0,8 мг/кг. ИВЛ в режиме нормовентиляции кислородо-воздушной смесью.

Особенности: часто встречаются так называемые трудные интубации трахеи, которые обусловленны смещением и сужением трахеи опухолью, «короткая шея», ограниченная подвижность атланто-окципитального сочленения позвоночника, трудность с открыванием рта, поэтому рекомендуется проводить интубацию трахеи с использованием деполяризующих миорелаксантов – дитилин 2–3 мг/кг.

Возможные интра- и послеоперационные осложнения:

1) массивная кровопотеря – требует для лечения активную трансфузионно-инфузионную терапию – трансфузию одногруппной крови, плазмы, коллоидов, кристаллоидов и бессолевых растворов, проведение гемостатической терапии;

2) парез и паралич голосовых связок, трахеомаляция, что требует наложения трахеостомы;

3) послеоперационный гипопаратиреоз клинически проявляется появлением парастезий и онемения конечностей, симптомы Хвостека и Труссо положительные, снижение уровня кальция в крови ниже 2, 0 ммоль/л. Лечение – внутривенное введение препатов кальция, инфузионная терапия;

4) тиреотоксический криз проявляется возбуждением больного, повышением температуры тела до 40 и выше, артериальной гипертензией с высоким пульсовым давлением, тахикардией до 160–180 уд/мин, нарушением сознания вплоть до комы, тошнотой, рвотой, диареей.

Лечение тиреотоксического криза. Глюкокортикоиды в больших дозах: гидрокортизон до 1000 мг и более, преднизолон до 1–3 гр в сутки, тиреостатики мерказолил 30–60 мг/сут, раствор Люголя до 30–40 кап/сут, сердечные гликозиды строфантин 0,025% 1,0–2, 0 в сутки, бета-блокаторы – анаприлин 60–120 мг/сут, рибоксин до 70 мл/сут, препараты калия и магния, инфузионная терапия до 3–4 литров в сутки. При развитии дыхательной недостаточности искусственная вентиляция лёгких. Прогноз при развитии тиреотоксического криза до сих пор остается крайне тяжёлым.

12.2. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА НАДПОЧЕЧНИКАХ

При гормон-непродуцирующих опухолях, не сопровождающихся системными расстройствами, предоперационная подготовка не отличается от обычной.

При гормонально-активных опухолях предоперационная подготовка длительная в течение нескольких месяцев, целью является стабилизация показателей центральной гемодинамики, коррекция имеющихся нарушений водно-электролитного баланса и метаболизма, устранение функциональных расстройств жизненно важных органов и систем, предупреждение развития острой надпочечниковой недостаточности, лечение сопутствующих заболеваний.

Предоперационная подготовка при болезни и синдроме Иценко-Кушинга. Коррекция метаболических нарушений – ингибирование избыточной секреции глюкокортикоидов, с этой целью используют препараты парлодел 2,5 мг 2–3 раза в день, перитол 4 мг 3 раза в день, а также блокаторы стероидогенеза хлодитан 0,1 мг/кг/сут. Гипотензивные препараты: используются препараты иАПФ (каптоприл, эналаприл), антагонисты альдостерона (верошпирон, альдактон), антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин), бета-блокаторы (бисопролол), препараты калия и магния (панангин), препараты для лечения остеопороза, при сахарном диабете – инсулинотерапия и т.д. Для профилактики инфекционных осложнений уже в предоперационном пероде рекомендуется назначать антибиотики.

Оптимальным методом лечения болезни Иценко-Кушинга является селективная транссфеноидальная аденомэктомия гипофиза. При синдроме Иценко-Кушинга (отсутствии данных, подтверждающих наличие аденомы гипофиза) производят одно- или двустороннюю адреналэктомию.

При нормальных показателях крови рекомендуется заготовить аутокровь в количестве 350–700 мл за 5–7 дней до операции с целью коррекции интраоперационной кровопотери и профилактики острой надпочечниковой недостаточности.

Премедикация: транквилизаторы – диазепам (сибазон, седуксен) 0,07–0,14 мг/кг, нейролептики – дроперидол 0,1 мг/кг, опиоидные анальгетики промедол 1%–2% –1,0, антигистаминные препараты, холинолитики – атропин вводят только при брадикардии. Глюкокортикоиды – гидрокортизона ацетат 125 мг в/м с целью профилактики острой надпочечниковой недостаточности.

Перед оперативным вмешательством необходимо учитывать необходимость поворота больного на бок, возможность гемодинамических нарушений и необходимости активной инфузионно-трансфузионной терапии в ходе операции: обеспечить доступ к венозному руслу – катетеризация одной из центральных вен с катетеризацией 1 или 2 периферических вен. Обязательна катетеризация мочевого пузыря.

Методика анестезии: многокомпонентная сбалансированная анестезия с ассистированным дыханием на основе атаралгезии или нейролептаналгезии, возможно использование пропофола с фентанилом, кетамина, натрия оксибутирата.

Особенности: ожирение, короткая шея, отечность верхних дыхательных путей могут привести к трудной интубации трахеи. При повороте больного на бок возможно падение артериального давления в виду перераспределения крови в организме. В момент интубации трахеи, при разгибании шеи и при выполнении поворота больного на бок необходимо быть предельно осторожными из-за возможности переломов позвоночника вследствие остеопороза. Во время манипуляций на надпочечнике часто отмечается артериальная гипертензия, которую

купируют с помощью сосудорасширяющих препаратов миотропного действия. Нестабильность гемодинамики у больных с адреногиперкортицизмом во время операции определяется увеличением ОЦК, дистрофическими изменениями в миокарде, предоперационной гипотензивной терапией, снижением секреции кортизола после адреналэктомии. При перевязке центральной вены надпочечника или при удалении его возможно развитие у больного явлений острой надпочечниковой недостаточности, в лечении которой центральное место занимают глюкокортикоиды – преднизолон 60–90 мг в/в струйно, солукортеф до 1–3 гр в/в струйно, а также активная трансфузионно-инфузионная терапия – одногруппная кровь, аутокровь, альбумин, свежезамороженная плазма, коллоиды, кристаллоиды, бессолевые растворы, при необходимости вазопрессоры – дофамин, норадреналин, мезатон. У больных, страдающих стероидным сахарным диабетом, во время операции могут наблюдаться гипогликемические состояния, поэтому необходимо контролировать уровень сахара крови и в случае необходимости корригировать его внутривенным введением растворов глюкозы.

Необходимо помнить, что причиной гипотонии при операции по поводу адренокортицизма могут быть:

Острая надпочечниковая недостаточность;

Гиповолемия, из-за неадекватного возмещения операционной кровопотери;

Сердечная недостаточность.

Из-за тяжести состояния, продолжительности и травматичности операции, повышенной массы тела больные с адреногиперкортицизмом в послеоперационном периоде могут нуждаться в продленной ИВЛ до восстановления адекватного спонтанного дыхания.

В послеоперционном периоде необходимо постоянное наблюдение за гемодинамическими показателями – А/Д, пульсом, сатурацией, диурезом, температурой тела. Рекомендуется также продолжить глюкокортикоидную терапию по убывающей схеме: гидрокортизон назначают 50–100 мг в/м с интервалом в 3–6 часов, при необходимости преднизолон 30–60 мг в/в стр каждые 2–4 часа, в течение 5 последующих суток дозу кортикостероидов постепенно снижают каждый день на 75–100 мг, с 4–5-х суток часть необходимой дозы гормонов применяют внутрь. Нередко с 6–7 дня ограничиваются лишь пероральным приемом стероидных препаратов, а при отсутствии признаков недостаточности надпочечников полностью их отменяют. Используются кардиометаболики, антибактериальная терапия, профилактика тромбоэмболических нарушений, инфузионная терапия.

Патофизиологической основой изменений в организме при феохромоцитоме является гиперкатехоламинемия, что проявляется выраженной артериальной гипертензией, ранним развитием гипертрофии миокарда и сердечно-сосудистой недостаточности.

Предоперационная подготовка длительная, в течение 2–4 месяцев, включает в себя альфа-адреноблокаторы – кардура (заксон) 4–16 мг/сут, фентоламин, празозин и др. Антагонисты кальция – амлодипин 5–10 мг/сут. При выраженной тахикардии – бета-блокаторы – бисопролол 5–10 мг/сут, иАПФ – эналаприла малеат 5–20 мг/сут, каптоприл. Коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений.

За 5–7 дней до операции при стабильных показателях крови рекомендуется провести у больного забор крови в количестве 300–450 мл для аутореинфузии

во время операции с целью восстановления волемического объема и компенсации сниженной концентрации катехоламинов и глюкокортикоидных гормонов.

Премедикация: транквилизаторы – диазепам, мидозалам в стандарных дозировках, опиоидные анальгетики – морфин, промедол. Холинолитики используют только при брадикардии.

До операции – катетеризация центральных вен (подключичной, внутренней яремной) ввиду возможных гемодинамических изменений во время операции. Катетеризация мочевого пузыря.

Методика анестезии: применяется многокомпонентная сбалансированная анестезия с ассистированным дыханием. Индукция осуществляется пропофолом 2–3 мг/кг, мидозаламом 0,1 мг/кг в сочетании с фентанилом 5–7 мг/кг. Эти препараты значительно снижают прессорные реакции, возникающие во время интубации трахеи, при манипуляциях на надпочечниках. На этапе перевязки центральной вены надпочечника или во время его удаления возможно развитие угрожающей для жизни больного артериальной гипотонии, связанной с резким снижением плазменного уровня катехоламинов, лечение которой заключается в применении вазопрессоров – дофамина 2–10 мкг/кг/мин, норадреналина 0,1–0,3 мкг/кг/мин, мезатона; глюкокортикоиды – преднизолон 90–120 мг, гидрокортизона гемисукцинат 1–3 гр, кардиометаболики – неотон, лайботен, рибоксин, трансфузии консервированной крови, аутокрови, свежезамороженной плазмы, коллоидов, кристаллоидов, бессолевых растворов.

Послеоперационный период требует динамического наблюдения за жизненно важными функциями организма, контроля артериального давления, центрального венозного давления, ЧСС, диуреза, клинических анализов крови, и при необходимости их коррекции.

Синдром Конна – первичный гиперальдостеронизм – результат избыточной продукции альдостерона корой надпочечника, проявляющийся артериальной гипертензией в сочетании с гипокалиемией, которые, в свою очередь, приводят к альдостерониндуцированной гипертрофии миокарда с развитием сердечно-сосудистой недостаточности и хронической почечной недостаточности.

Предоперационная подготовка при Синдроме Конна заключается в длительном (несколько месяцев) лечении верошпироном (спиронолактоном) до нормализации параметров водно-электролитного обмена и устранения гипертензии. Используют верошпирон 100–200 мг/день, калий-сберегающие диуретики (триампур, триамтрен) и иАПФ – каптоприл, эналаприла малеат, а также препараты калия – панангин, аспаркам. При стойкой гипертензии хороший эффект дают антагонисты кальция – нифедипин 30–60 мг/сут, амлодипин 5–10 мг/сут.

Премедикация проводится с учётом состояния больного, применяют диазепам 0,07–0,14 мг/кг, мидозалам 0,1 мг/кг, наркотические анальгетики промедол 2%–1.0, морфин 1%–1.0, атропин только при склонности к брадикардии, рекомендуется также с целью профилактики острой надпочечниковой недостаточности применять глюкокортикоиды – гидрокортизона ацетат 100–125 мг.

При синдроме Конна – многокомпонентная сбалансированная анестезия с ассистированым дыханием на основе атаралгезии или нейролептаналгезии по схемам, описанным выше. Особенности анестезии связаны в первую очередь в нарушением водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия в

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/

виде гипокалиемии, гипернатриемии, гипохлоремического метаболического алкалоза. Данные нарушения угнетают процессы деполяризации в нервно-мышечных синапсах, значительно увеличивая время действия антидеполяризующих релаксантов, вместе с тем применение деполяризующих релаксантов при синдроме Конна чревато усугублением электролитных расстройств. В патогенезе артериальной гипотензии, нередко развивающейся после перевязки центральной вены надпочечника, ведущая роль отводится недостатку ангиотензина и альдостерона, а также интраоперационной кровопотере. Определенное значение может иметь и использование в предоперационной подготовке гипотензивных препаратов. Поэтому для стабилизации гемодинамики, прежде всего, необходимо усиливать инфузионную терапию применением плазмозаменителей, коллоидов, кристаллоидов, препаратов крови, при их неэффективности использовать вазопрессоры – дофамин, норадреналин, глюкокортикоидные гормоны гидрокортизона гемисукцинат, преднизолон. После операции может возникнуть необходимость в продленной ИВЛ в связи с остаточным действием мышечных релаксантов, а также из-за длительно существовавшей гипокалиемии, которая может обусловить выраженную слабость мышц, включая межреберную мускулатуру и мышцы диафрагмы.

Послеоперационный период требуют мониторного наблюдения за жизненно важными функциями больного, уровнем сознания больного, оценки неврологического статуса больного, обычно не требуется значительной гормональной поддержки, но при необходимости возможно применение гидрокортизона 50–75 мг в/м каждые 4–6 часов с последующей постепенной их отменой, инфузии препаратов калия, при гипонатриемии – гипертонические растворы натрия хлорида, с целью профилактики послеоперационных осложнений – антибиотики широкого спектра действия.

12.3. АНЕСТЕЗИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ, А ТАКЖЕ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Встречаемость сахарного диабета в среднем достигает 5–8% у всех хирургических больных и является отягощающим фактором. Часто такие больные страдают также ожирением, гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, панкреатитом, хронической почечной недостаточностью, нарушением зрения. Такие больные нуждаются в предоперационной корригирующей терапии, направленной на улучшение углеводного обмена и нормализацию уровня сахара в крови.

У больных сахарным диабетом 2 типа, хорошо поддерживающих нормальный уровень сахара в крови при помощи диеты и таблетированных сахароснижающих препаратов, необходимости во сколько-нибудь значительных изменениях в связи с операцией не возникает и какие-то специальные мероприятия не требуются. Инсулинотерапия у данной категории больных осуществляется только по необходимости под контролем гликемии. Рекомендуемые дозы обычно низкие – по 4–6 ЕД 2–3 раза в день.

У больных сахарным диабетом 1 типа рекомендуется перед операцией пересмотреть режим инсулинотерапии и с длительно действующего инсулина перевести на введение инсулина короткого действия, который позволяет лучше

управлять гликемией во время и после оперативного вмешательства. Необходимо стремиться, чтобы уровень сахара в крови был на уровне 6–11 ммоль/л. Однако иногда возникает необходимость начинать оперативное вмешательство на фоне более высоких показателей. Используемые дозы инсулина не должны быть высокими: в среднем 4–8 ЕД, кратность введения от 2 до 6–8 раз в сутки. При использовании растворов глюкозы добавлять в них инсулин из расчёта 1 ЕД на 4–5 гр. глюкозы. Повышение уровня сахара в крови во время и после операции на 20–30% является вполне допустимым, к внутривенному капельному введению (0,5–2 ЕД/кг) может вынуждать лишь резкое нарушение периферического кровообращения (шок, острая кровопотеря и т.д.) или развитие у больного кетоацидоза, когда всасывание инсулина из тканей резко замедляется. Нужно иметь в виду, что даже малые дозы инсулина могут вызывать тяжёлые гипогликемии с неблагоприятным исходом в виде острой коронарной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения вплоть до отёка мозга. В этих случаях необходимо экстренно ввести в/в струйно 40–80 мл 40% глюкозы с последующим капельным введением 5–10% растворов глюкозы, контринсулярные гормоны – преднизолон 30–60 мг, глюкагон 1,0 п/к до нормализации уровня сахара в крови. В первые послеоперационные сутки контроль уровня сахара в крови нужно проводить каждые 2–4 часа, инсулинотерапия только под контролем гликемии в дозе от 0,3 ЕД до 1–2 ЕД/кг/сут.

Анестезия при синдроме диабетической стопы

Премедикация по обычной стандартной схеме с учётом состояния больного.

Методика анестезии: у большинства больных оперативные вмешательства рекомендуется выполнять под различными видами региональной и проводниковой анестезии, в частности широко использовать спинномозговую и перидуральную анестезию. Хорошие результаты отмечаются при использовании блокад седалищного нерва по Гиртелю, Войно-Ясенецкому, Пащуку в сочетании с блокадой бедренного нерва по стандартной методике. При использовании техники блокад отсутствуют многие осложнения, возможные при спинномозговой или перидуральной анестезии, такие как нарушения гемодинамики, связанные с распределением местного анестетика в спинномозговом и перидуральном пространствах, головные боли, боли в спине в месте инъекции, парезы и параличи.

Преимущества в простоте выполнения техники блокад и их надежности, безопасности для больного, дешевизне в сравнении с другими методиками анестезии.

12.4. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ АДЕНОМЕ ГИПОФИЗА

В хирургии гипофиза используются два хирургических доступа – транскраниальный и транссфеноидальный.

Транскраниальный доступ применяют при опухолях, выходящих за пределы турецкого седла, в остальных случаях возможно применять более щадящую методику транссфеноидального доступа.

Предоперационная подготовка включает в себя оценку функционального состояния и резервных возможностей органов и систем больного. Целесообразно и клинически оправданно использование глюкортикоидной терапии в периоперационном периоде, а при необходимости и в послеоперационном – это связано

с тем, что основной целью является профилактика и коррекция гемодинамических нарушений, которые могут возникнуть в связи с нарушением гормонального фона.

Премедикация. Транквилизаторы диазепам (седуксен, сибазон) 0,07–0,14 мг/кг. Глюкокортикоиды дексаметазон 4–8 мг, холинолитики атропин 0,1%–0,5–1,0. Опиоидные анальгетики не рекомендуются.

Методики анестезии. Многокомпонентная сбалансированная анестезия с ассистированным дыханием на основе использования пропофола (индукция 2–3 мг/кг, поддержание анестезии 4–12 мг/кг/час) в сочетании с фентанилом (индукция 3–5 мкг/кг, поддержание 5–20 мкг/кг/час), или атаралгезия с диазепамом 0,3–0,5 мг/кг, кетамином 2–5 мг/кг и фентанилом. Хорошие результаты анестезии отмечаются при использовании натрия оксибутирата 80–120 мг/кг, тиопентала 4–6 мг/кг. Возможно дополнительно использование блокад нижне-челюстного нерва различными доступами или аппликацией на слизистую оболочку полости носа лидокаином или тетракаином.

Особенности. У больных с акромегалией из-за гиперпродукции соматотропного гормона отмечаются значительные изменения в скелете, черепе, что проявляется значительной массой больных, их высоким ростом, увеличением размеров черепа, в частности челюстей, носа, отечностью тканей ротоглотки, макроглоссией, тугоподвижностью атланто-окципитального сочленения, ограниченным открыванием рта, что может вызвать затруднения при проведении вспомогательной вентиляции и при интубации трахеи, поэтому рекомендуется использовать деполяризующие миорелаксанты – дитилин 2–3 мг/кг с последующим применением антидеполяризующих миорелаксантов ардуан 0,06–0,08 мг/кг.

Во время удаления опухоли существует вероятность снижения показателей центральной гемодинамики, что может обусловить необходимость в инфузии стабизола, рефортана, в введении глюкокортикоидов (дексаметазон 8–16 мг, преднизолон 60–120 мг), при массивной кровопотере – трансфузии одногруппной крови, аутокрови, свежезамороженной плазмы, гемостатической терапии.

В конце операции имеет большое значение время восстановления сознания, адекватного самостоятельного дыхания, уровень зрачков, наличие или отсутствие парезов или параличей, изменение зрения, стабильность гемодинамики.

Послеоперационный период требуют мониторного наблюдения за жизненно важными функциями больного, уровнем сознания больного, оценки неврологического статуса больного.

Книга в списке рекомендаций к покупке и прочтению сайта https://meduniver.com/